FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1920-1921 2e SÉRIE N° 145

ÉTUDE CRITIQUE SUR LE TRAITEMENT ARSENICAL DE LA PARALYSIE GÉNÉRALE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 12 Février 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

RICHERT (Georges-Sébastien-Louis)

Né le 15 Août 1892 à Neufchâteau (Vosges)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. L. SPILLMANN, professeur, *Président*
SIMON, professeur. . } *Juges*
RICHON, agrégé . . . . } *Juges*
PARIS, chargé de cours } *Juges*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

GÉRARDMER
GASTON REMY, IMPRIMEUR
1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1920-1921 2e SÉRIE N° 145

ÉTUDE CRITIQUE SUR LE
TRAITEMENT ARSENICAL
DE LA
PARALYSIE GÉNÉRALE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 12 Février 1921

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

RICHERT (Georges-Sébastien-Louis)

Né le 15 Août 1892 à Neufchâteau (Vosges)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. L. SPILLMANN, professeur, *Président*
SIMON, professeur. . } *Juges*
RICHON, agrégé . . . . } *Juges*
PARIS, chargé de cours } *Juges*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

GÉRARDMER
GASTON REMY, IMPRIMEUR
1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. E. MEYER, ✻, I ⓘ.
Assesseur : M. WEISS, O ✻, I ⓘ,
Doyen honoraire : M. F. GROSS, O ✻, I ⓘ.
Professeurs honoraires : MM. BEAUNIS, O ✻, I ⓘ ; NICOLAS. ✻, I ⓘ ; PRENANT, ✻, I ⓘ ; F. GROSS, O ✻, I ⓘ ; CHRETIEN, I ⓘ ; HERRGOTT, ✻, I ⓘ.

Professeurs : MM.

Clinique chirurgicale	WEISS, O ✻, I ⓘ.
Chimie médicale et toxicologie	GARNIER, I ⓘ.
Hygiène	MACÉ, I ⓘ.
Physiologie	E. MEYER, ✻, I ⓘ.
Clinique médicale	SIMON, I ⓘ.
Histoire naturelle médicale	VUILLEMIN, I ⓘ.
Clinique ophtalmologique	ROHMER, I ⓘ.
Médecine légale	P. PARISOT, ✻, I ⓘ.
Clinique des maladies des enfants	HAUSHALTER, ✻, I ⓘ.
Anatomie pathologique	HOCHE, ✻, I ⓘ.
Clinique médicale	ETIENNE, I ⓘ.
Clinique chirurgicale	VAUTRIN, ✻, I ⓘ.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	SPILLMANN, ✻, I ⓘ.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FRŒLICH, ✻, I ⓘ.
Physique médicale	LAMBERT, I ⓘ.
Clinique obstétricale et Accouchements	FRUHINSHOLZ, ✻, I ⓘ.
Histologie	COLLIN, ✻, I ⓘ.
Anatomie descriptive	LUCIEN, ✻, I ⓘ.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	JACQUES. ✻, I ⓘ.
Clinique des voies urinaires	ANDRÉ, ✻, I ⓘ.

Chargés de cours complémentaires : MM.

Médecine opératoire	MICHEL, ✻, I ⓘ, agrégé libre.
Clinique chirurgicale élémentaire (1)	MICHEL, ✻, I ⓘ, agrégé libre.
Clinique des maladies mentales	PARIS, A ⓘ.
Clinique des maladies des vieillards	RICHON, ✻, I ⓘ, agrégé libre.
Pathologie interne	RICHON, ✻, I ⓘ, agrégé libre.
Accouchements (Cours théorique)	S. REMY, A ⓘ, agrégé libre.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	PERRIN, I ⓘ, agrégé.
Thérapeutique	PERRIN, I ⓘ, agrégé,
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	J. PARISOT, ✻, I ⓘ, agrégé.
Pathologie expérimentale et pathologie générale	J. PARISOT, ✻, I ⓘ, agrégé,
Pathologie externe	BINET, I ⓘ, agrégé,
Clinique médicale élémentaire (1)	CAUSSADE, A ⓘ, agrégé
Clinique d'électrothérapie	N...

Agrégés en exercice

M. ROBERT, I ⓘ.
M. BINET, I ⓘ.
M. PERRIN, I ⓘ,
M. THIRY, ✻, I ⓘ,
M. J. PARISOT, ✻, I ⓘ.
M. FAIRISE, A ⓘ.
M. CAUSSADE, A ⓘ.
M. BARTHÉLEMY ✻, A ⓘ.
M. JOB, ✻, A ⓘ.
M. JEANDELIZE, A ⓘ.
M. P. MATHIEU, A ⓘ.

Agrégés libres

MM. G. GROSS, ✻, I ⓘ ; FÉVRIER, G O ✻, I ⓘ ; G. MICHEL, ✻, I ⓘ ; RICHON, ✻, I ⓘ ; S. REMY, A ⓘ ; BUSQUET, I ⓘ.

M. H. COIFFARD, I ⓘ, Secrétaire.
M. LAMBERT DES CILLEULS, ✻ Ⓜ, I ⓘ, Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

MEIS ET AMICIS

A mon Président de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. SPILLMANN

A mes Juges :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SIMON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RICHON

MONSIEUR LE DOCTEUR PARIS

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ

INTRODUCTION

Tout dernièrement, à la clinique de dermatologie et de syphiligraphie de M. le Professeur Spillmann notre attention était attirée sur un cas de paralysie générale améliorée et prolongée pendant de longs mois par un traitement antisyphilitique de néosalvarsan.

Cependant à l'asile de Maréville, dans son cours savant et documenté de pathologie mentale, M. le Dr Paris, associant sa haute expérience aux idées des classiques, considérait la maladie comme rapidement aggravée par un traitement antisyphilitique mercuriel. Selon lui, l'internement précoce, le repos physique et intellectuel, une hygiène sévère étaient les meilleurs moyens d'amener des améliorations et même des rémissions dans cette grave maladie.

Désirant nous faire une opinion nette sur la valeur d'un traitement discuté, nous décidâmes, sous les auspices de M. le Professeur Spillmann et de M. le Dr Watrin, d'entreprendre sur ce sujet notre travail inaugural.

Il nous était malheureusement difficile de nous procurer de nombreuses observations de paralytiques généraux recevant un traitement arsenical énergique. Ces malades extrêmement rares à la clinique de dermatologie et de syphiligraphie, se trouvent parfois

dans les cliniques de médecine générale, mais sont le plus souvent, dirigés rapidement sur des asiles d'aliénés.

A une époque ou les accidents syphilitiques même les plus rebelles finissent par rétrocéder sous l'influence d'un traitement arsenical sagement conduit, il est particuliérement troublant de voir que la paralysie générale, maladie uniquement syphilitique, paraisse rester seule insensible au novarsenobenzol.

Cette résistance particulière au plus énergique agent antisyphilitique connu à l'heure actuelle serait-elle due, comme certains le prétendent, à une nature particulière du virus ou bien à la difficulté d'atteindre par le médicament un tréponème caché dans un tissu où il trouve de nouveaux moyens de résistance ? C'est ce que nous aurons l'occasion de discuter plus loin.

Sans doute ces questions sont particuliérement étudiées à l'heure actuelle et nous n'avons pas la prétention d'apporter dans cette courte notice la solution des problèmes qui pasionnent actuellement les syphiligraphes et les neurologues.

Nous nous sommes bornés dans notre travail à faire une étude rapide de la thérapeutique arsenicale dans la syphilis nerveuse et tout particuliérement dans la paralysie générale. Nous avons noté les principales méthodes, souvent hardies, mises en œuvre pour lutter contre cette terrible maladie qui exerce actuellement ses ravages sur des systèmes nerveux rendus plus fragiles par la vie fiévreuse des temps actuels.

Exposant rapidement les plus récentes découvertes nous avons cherché à donner les raisons qui nous semblent particuliérement probantes pour entreprendre

le traitement de la paralysie générale par le néosalvarsan, seul moyen entre les mains du médecin pour espérer enrayer ou au moins retarder l'échéance fatale de cette redoutable affection.

Avant d'aborder notre sujet qu'il nous soit permis de témoigner toute notre reconnaissance à M. le Professeur Louis Spillmann qui nous a inspiré notre travail et a bien voulu accepter la présidence de notre thèse. Durant notre externat à la clinique de la maison de secours, il nous intéressa vivement au traitement par le salvarsan et par le néosalvarsan. La savante impulsion qu'il sut donner à Nancy à l'enseignement de la dermatologie et de la syphiligraphie permet aux étudiants d'acquérir de précieuses connaissances dans la clinique de l'hôpital Maringer qu'il dirige avec tant de compétence.

Nous aurons toujours présent à la mémoire les leçons cliniques si claires et si précises de M. le Professeur Simon qui nous accueillit durant notre externat avec la plus grande bienveillance. Nous l'assurons de notre sincère reconnaissance.

Après nous avoir initié à la propédeutique médicale et à la pathologie interne M. le Professeur agrégé Richon fut pour nous à l'hôpital St-Julien un maître dont nous n'oublierons pas l'enseignement d'un si grand intérêt scientifique et pratique.

M. le Dr Paris, le distingué médecin-chef de l'asile de Maréville, a bien voulu nous fournir de précieux renseignements pour cette étude et nous honorer en faisant partie de notre jury de thèse, nous l'en remercions de tout cœur ainsi que M. le Dr Watrin qui mit

aimablement à notre disposition ses multiples connaissances de syphiligraphe expérimenté. Merci également à M. le Dr Aubry, médecin à l'asile de Maréville, pour ses intéressantes observations.

Nous exprimons notre sincère gratitude à tous nos maîtres de la Faculté de Médecine de Nancy et tout particuliérement à MM. les Professeurs Ancel, Frühinsholz, Haushalter, Jacques, Lucien, Macé, Michel, P. Parisot, Perrin, Rohmer et Thiry. Nous garderons toujours le plus sympathique souvenir de tous ces maîtres dévoués.

Nous sommes très reconnaissant au Dr Huffschmidt chef de clinique de dérmatologie et au Dr Benech chef de clinique de médecine pour les ouvrages qu'ils ont bien voulu mettre à notre disposition pendant notre travail.

CHAPITRE I

Historique

Nature essentiellement syphilitique de la paralysie générale. — La maladie que Bayle avait différenciée en 1822 sous le nom de paralysie générale, fut d'abord attribuée au surmenage, aux excès, à l'arthritisme, au saturnisme. En 1894, Fournier lui trouvait une origine syphilitique et la considérait comme une parasyphilis. Ce ne fut que bien plus tard, en 1882 avec Erb, Regis qu'il en fit une maladie non seulement d'origine mais aussi de nature purement spécifique.

En 1905 le Dr Paris, médecin-chef de l'asile de Maréville considérait que : « La paralysie générale « avait pour cause *prédisposante* constante, nécessaire « la syphilis, mais que cette dernière n'était pas une « cause *déterminante* de la maladie. Les causes déter- « minantes de la confusion mentale primitive des sujets « non syphilisés (excès, surmenage intellectuel, abus « d'alcool et de café) sont les mêmes que celles de la « paralysie générale qui est la modalité la plus grave « du syndrome confusion mentale primitive déterminé « chez un syphilisé ; Ce syndrome n'est pas fatalement « progressif. La syphilis cérébrale est souvent un obs-

« tacle à la paralysie générale parce qu'elle ne permet « pas au sujet syphilisé de s'exposer suffisamment à « l'action des causes déterminantes habituelles ». Le Dr Paris admet avec Fournier que le traitement, précoce, méthodique et complet de la syphilis à son début, en réduisant la tare acquise qui constitue pour le système nerveux l'infection syphilitique contribuera à rendre la paralysie générale plus tardive car si la cause prédisposante, essentielle, nécessaire est atténuée les causes déterminantes devraient être plus intenses et plus prolongées pour donner le syndrome paralysie générale. « Mais si le traitement antisyphilitique peut contribuer à la prévenir il est impuissant à la combattre dès qu'elle est déclarée. Lorsque la paralysie générale s'affirme ce sont les causes qui donnent habituellement la confusion mentale qu'il faut avoir pour objectif de combattre ». Aussi le Dr Paris conseille-t-il de baser le traitement de la maladie sur les principes suivants qui en supprimant les causes déterminantes de la paralysie générale, sont seuls capables, selon lui, de provoquer des atténuations et des rémissions de la maladie:

1° Assurer le repos aussi absolu que possible du système nerveux par l'absence de travail cérébral, le calme, la balnéation chaude fréquente.

2° Diminuer les causes d'intoxication endogène, de les prévenir et de les combattre en veillant à la régularité des fonctions de l'appareil digestif.

3° Combattre les effets de l'action déjà ancienne de ces causes ; sans doute on ne peut les faire complétement disparaître, mais on peut essayer de les atténuer par l'usage fréquent de levure de bière, de boissons

aqueuses additionnées de cinquante centigrammes à un gramme de benzoate de lithine. Signalons à ce sujet l'usage prolongé d'urotropine employé par Mac Kardy médecin de l'asile d'aliénés de Strafford qui publia deux cas de guérison. Mais cette médication ne semble pas avoir donné dans la suite des résultats satifaisants aucun nouveau cas de guérison n'ayant été publié depuis.

En 1910, le professeur Paul Spillmann notre regretté maître de la Faculté de Médecine de Nancy publiait avec le Dr Maurice Perrin un travail basé sur des statistiques cliniques apportant des preuves notoires de la nature syphilitique de la paralysie générale. Il pensait qu'il était impossible de n'assigner qu'un rôle secondaire à la syphilis dans l'étiologie de cette grave maladie, mais bien un rôle primordial.

Depuis les découvertes de Noguchi (1913) de Marie et Levadetti, de Marinesco (1913) trouvant le tréponème pâle dans le cerveau des paralytiques généraux, depuis les constatations de Sicard qui montra la persistance de la réaction de Wassermann dans le liquide céphalo rachidien des paralytiques généraux nous devons considérer cette maladie comme une manifestation tardive de la syphilis caractérisée par la diffusion du tréponème dans tous les points de l'organisme et en particulier dans le système nerveux central.

Il ne nous est plus permis de parler de parasyphilis mais uniquement de syphilis nerveuse tardive que nous devons traiter avec les mêmes agents thérapeutiques que ceux qui nous servent au stade primaire de la maladie. Le laboratoire est venu confirmer défi-

nitivement ce que Fournier, Erb, Regis, Paul Spilmann avaient affirmé d'après leurs observations cliniques.

Le Traitement Mercuriel. — De nombreux auteurs considérant au début la paralysie générale comme une parasyphilis bien peu tentaient la médication mercurielle. Les résultats n'étaient d'ailleurs pas encourageants. Aussi l'insuccès du traitement n'était qu'un argument en faveur des adversaires de la nature spécifique de la maladie. Pourtant les partisans du traitement mercuriel continuaient leurs essais avec acharnement. Leredde, Lemoine, Cassart, Carrière de Lille, Devay de Lyon préconisaient un traitement intensif. Ils employaient le benzoate de mercure ou le cyanure de mercure à la dose de 4 à 5 centigrammes 1 mois sur trois ou 15 jours sur 30 par mois. Ce traitement était repris des mois et des années. Au Congrès de 1902 Lemoine lut 5 observations de P. G. améliorées par le traitement. Leredde préconisait les hautes doses pendant quelques jours, plus efficaces pour lui que les doses faibles prolongées. Il affirmait que le Tabes et la P. G. étaient curables par un traitement précoce et intensif. Devay traita 70 P. G. par des injections hebdomadaires de calomel, il employait également l'iodure de potassium à doses progressives et obtint des résultats dans 21 cas. Mais devant les partisans du traitement mercuriel s'élevait la voix d'adversaires notoires tels que Déjérine, Joffroy, Pierre Marie qui bien que partisans de la nature syphilitique de la maladie voyaient dans le mercure non seulement un médicament inutile mais dangereux.

Gilbert Ballet n'en avait jamais vu le bénéfice, par contre il en vit souvent les inconvénients et les dangers. Brissaud et Pierre Marie condamnaient la mercurialisation intensive qui ne faisait qu'aggraver la maladie. Ils n'admettaient qu'un traitement au début pratiqué d'une main discrète selon la formule de Gaucher.

Devant les déboires de la thérapeutique mercurielle certains auteurs voyaient dans l'imperméabilité méningée la principale cause des insuccès. Sicard le premier en 1899 avait introduit des médicament par la voie intrarachidienne. Marchand (1902) résolut de suivre cette voie. Il traita 7 P. G. par des injections intrarachidiennes de mercure et obtint 4 améliorations. De nombreux auteurs mettaient à l'étude ce nouveau genre de traitement. En 1902 Scherb, Duhot, Sicard, puis Ducros (thèse Paris 1903), Barthelemy, Lévy Bing, Claude et Lhermite, Claisse, Joltrain, Œttinger, Hamel, Carrieu, G. Lévy et Sappey (thèses 1910), puis Tinel et Sauvé en 1912, Roger et Baumel (Presse médicale 1912), Villaret et Descamps (Revue neurologique 1913), Maurice Page (1913).

Tous ces auteurs notèrent de curieuses améliorations. Mais la méthode n'était pas sans graves dangers, de nombreux accidents furent enregistrés et montrèrent que le procédé était inutilisable dans la pratique.

Le Traitement par la Fièvre. — Négligeant le traitement mercuriel qui donnait si peu de résultats, des auteurs cherchèrent un adjuvant dans une autre sorte de médication. Le hasard avait montré des ré-

missions chez des P. G. rendus fiévreux par une maladie intercurrente. Certains médecins résolurent donc de provoquer la fièvre afin d'amener des rémissions. Ainsi von Wagner injectait des doses progressives de Tuberculine de Koch, Wright des vaccins antistaphylococciques stérilisés par la chaleur.

Cette curieuse méthode fut employée par Glouschkoff (1912) Pilez traita par la Tuberculine 86 P. G. et obtint 23 rémissions.

Chantemesse et Donath, Cazamian, Hussels, Valxer vantèrent les bons effets du nucleinate de soude en solution à 2,50 pour 100 dont ils injectèrent 25 à 50 cm3 dans l'abdomen. Cette médication est basée sur l'action bienfaisante d'une hyperlaucocytose provoquée.

Tout récemment reprenant des essais déjà faits par Wagner (de Jauregg) avec des inoculations de paludisme à des paralytiques généraux Weichbrodt, Plaut et Steiner, Mühlens, Weygandt et Kirschbaum (1920) inoculèrent le paludisme et la fièvre récurrente et prétendirent obtenir de sérieuses rémissions. Sur 33 malades ils obtinrent 12 améliorations. Weichbrodt et Jamel se basant sur la guérison des accidents syphilitiques des lapins soumis à des températures de 40 à 41 degrés concluent à l'action efficace de la fièvre pour amener la disparition du tréponême.

Sans doute ces curieuses méthodes peuvent provoquer parfois des rémissions passagères, mais elles ne peuvent avoir la haute efficacité d'un agent antisyphilitique énergique.

Les débuts du Salvarsan dans la Syphilis Nerveuse. — En 1910 la découverte du salvarsan par Ehrlich et Hata apporta aux syphiligraphes un médicament d'une activité jusqu'alors inconnue qui révolutionnait la thérapeutique et devait donner des résultats plus satisfaisants que le mercure dans les syphilis nerveuses rebelles. On comprend l'enthousiasme qui accueillit une médication dont une seule injection de 0,30 devait, d'après l'inventeur, stériliser entièrement l'organisme. Aussi Ehrlich était-il salué par des applaudissements unanimes quand à la Société de Médecine de Berlin Alt et Wechselmann lurent leurs premières communications sur les effets du nouveau produit. Pourtant la méthode employée pour l'administrer était alors fort imparfaite. On employait le procédé de Alt et Schreiber. La dose de 0,30 à 0,50 de 606 était dissoute dans quelques gouttes d'alcool méthylique et 10 cc. d'eau alcalinisée par 2 a 10 cc. d'une lessive de soude décinormale, le tout dilué dans 20 cc. d'eau stérilisée. Les injections provoquaient dans la fesse des douleurs atroces. Plus tard Wechselmann et Michaelis ajoutèrent quelques gouttes d'acide acétique pour neutraliser les solutions et les rendre moins douloureuses.

Comme excipient Wechselmann et Lange employaient le sérum physiologique, Kromayer et Wolcz l'huile d'olive et la paraffine, Lafay et Lévy Bing la graisse stérilisée mélangée à l'huile d'œillette.

La méthode Schreiber, Weintraub et Ravaut consistait à employer une moitié du médicament en injection intra-veineuse dans un milieu alcalin et l'autre

moitié en injection intra-musculaire dans un milieu acide.

Dans les premiers essais sur la syphilis nerveuse, dans le tabes et dans la paralysie générale, on employait les mêmes doses uniques fortes que dans la syphilis cutanée. Ehrlich préconisait 0,60 chez l'homme, 0,50 chez la femme, Hata fixait la dose mortelle à 0,01 par kilog, Alt employait 0,50, Milian 0,70 et niait toute toxicité à 1 gr. 20, Brocq 0,45 à 0,50, Jeanselme et Grouven 0,70 à 0,80 même 1 gr. 80, Lévy Bing et Lafay 0,50 à 0,80, Marie et Guelpa 0,40, Tissier 0,60 à 0,70, Hudelo et Thibaut 0,50 à 0,60. Duhot fixait ainsi les doses : hommes adultes de 65 à 95 kilogs : 1 gr. à 1 gr. 10, de 50 à 65 kilogs : 0,70 à 1 gr. hommes adultes tarés, de 70 à 80 kilogs : 0,70, de 65 à 70 kilogs : 0,60.

On conçoit qu'en employant de telles doses pratiquées une seule fois on n'obtenait pas de grands succès dans la syphilis nerveuse. Pourtant Michaelis prétendit à la Société de Médecine de Berlin le 20 novembre 1910 qu'il avait obtenu une amélioration de trois mois chez un paralytique général traité par une seule injection. Oppenheim fit des essais dans les mêmes cas mais n'obtint aucun résultats. De nombreux auteurs remarquaient par contre de graves accidents et publiaient des cas mortels à la suite d'injections chez des paralytiques généraux. Devant ces insuccès Ehrlich au Congrès de Kœnigsberg conseilla une grande prudence pour l'emploi du médicament dans les lésions nerveuses anciennes. Il préconisa dans ces cas, l'emploi des doses fractionnées de 0,30 chez

l'homme (maximum 0,45) de 0,20 chez la femme et de répéter l'injection au bout de 15 jours à trois semaines.

L'injection intramusculaire encore généralement employée au début présentait trop d'inconvénients pour que son emploi put être généralisé. Toujours douloureuse, elle provoquait des enkystements graves qui empêchaient la répétition des injections. Bayet Dujardin et Desneux cherchèrent à vulgariser l'injection intra-veineuse permettant une action plus active du médicament. Si dans la syphilis primaire Bodin, Leredde, Jeanselme, Stern constataient de nombreux cas de stérilisation incomplète, c'était surtout dans les syphilis nerveuses rebelles que les résultats du traitement étaient jugés insuffisants. Aussi les auteurs augmentèrent peu à peu le nombre des injections. Les uns employaient des doses faibles répétées pour éviter les accidents que l'on craignait de provoquer, particulièrement dans les syphilis anciennes. Balzer employait 0,15 ou 0,20 par semaine et répétait l'injection pour un total de 0,60. Sicard déclarait que la dose de 0,30 ne devrait jamais être dépassée. Emery employait une dose de 0,30 par semaine répétée 5 ou 6 fois, en séries renouvelables au bout de deux mois. Ravaut 0,30 en associant la médication mercurielle. D'autres auteurs employaient des doses fortes massives préconisées par Leredde mais ils avaient soin de débuter par des doses faibles dans la syphilis nerveuse puis 0,30, 0,45 0,60 tous les huit jours. Leredde combattait les doses fractionnées, incapables par leur répétition d'avoir l'effet d'une dose forte. Il attribuait tous les accidents à la réaction d'Herxheimer et rappelait que

la dose de 0,01 par kilog doît être toujours employée. Milian employait les mêmes doses. Des résultats étaient publiés dans toutes les manifestations de la syphilis nerveuse. Meyer, Pick, Hugel, Sicard signalaient l'influence favorable du traitement sur le syndrome méningé, Neuhaus, sur les troubles dysarthriques de la parole, Montesanto, Marcus sur les paralysies faciales, Herxheimer, Schonnfeld, Hirsch, Schmidt, Wechselmann, Siskind, Treupel et Lévi, de Lapersonne sur le nerf optique, Siskind, Schmidt, Hirsch, Marinesco, Werther sur l'hémiplégie récente. Hans, Ritter, Schmalin, Willige, Dind sur l'aphasie, Sicard et Bloch sur la paraplégie, Friedlander, Ziller, Marinesco, Mac Donagh, Sicard, Bloch, Leredde, Marcus sur le tabes incipiens, Wechselmann, Friedlander, Nagelschmidt, Rehfeld sur le tabes établi. De multiples essais étaient tentés également dans la paralysie générale. Après Alt qui prétendait obtenir un Wassermann négatif dans le sang d'un paralytique général Karl Taege remarquait les bons effets du traitement au début de la maladie. Hans Willinge obtint 6 améliorations sur 21 cas traités, Marcus trois améliorations, Schmidt sur 11 cas trois améliorations. Sicard, Bloch, Sellei, Marcus, Dobrowitz, Werther une diminution des troubles dysarthriques et une légère amélioration de l'état mental. Crocq de Bruxelles publiait cinq cas d'amélioration. Il n'avait pas multiplié le nombre des piqûres mais il tirait de son travail ces conclusions : « J'ai la conviction qu'en « répétant les injections tous les mois on arriverait à « des résultats plus appréciables; résultats qui ne « dépasseraient cependant jamais le niveau des lésions

« destructives et irrémédiables ». Soukhanoff remarquait une amélioration notable au début de la paralysie générale et un bon effet du traitement sur l'état général à la période d'état. A. Marie, Ralph, Hamell, Moltscharoff concluaient à l'innocuité du traitement. Werther Treupel et Lévi constataient une exagération des phénomènes d'excitation et des troubles psychiques allant jusqu'à nécessiter l'internement. Cette curieuse réaction constatée de nombreuses fois dans la suite chez les paralytiques généraux doit être attribuée à la réaction d'Herxheimer.

Parmi les adversaires du traitement dans la paralysie générale nous trouvons Bayet et Jacques, Marinesco, Oppenheim, Darièr et Cottenot, Neuhaus. Ivany ne constatant pas d'amélioration après deux injections de 50 à 60 centigrammes concluait à l'inefficacité du traitement. Pélissier étudiant le traitement des syphilis nerveuses insistait sur les accidents causés par le salvarsan, les dangers de la réaction d'Herxheimer, les effets toxiques du 606 et les neuro-récidives.

Le Néosalvarsan dans la Syphilis Nerveuse. — Le néosalvarsan fabriqué par Ehrlich en 1910 était également essayé dans le traitement de la syphilis nerveuse. Schreiber qui le premier l'avait utilisé préconisait des doses beaucoup trop fortes à des intervalles trop rapprochés. Comme pour le salvarsan Ehrlich conseillait une grande prudence chaque fois que le système nerveux était atteint. Il conseillait de débuter le traitement par des doses de 0,15 que l'on

augmentait progressivement. Croyant à une certaine toxicité du produit à l'égard des tissus nerveux déjà lésés, craignant l'action brutale de la réaction d'Herxheimer provoquée par un médicament très actif il conseillait de ne pas employer le 606 et le 914 dans le tabes et dans la paralysie générale. C'est vers la deuxième ou troisième dose que Bizard, Sicard et Gutmann craignaient l'action du médicament provoquant un neurotropisme d'alarme. Obtenant des résultats peu satisfaisants dans les syphilis nerveuses anciennes de nombreux auteurs se rangeaient à l'avis de Ehrlich. Citons Vento (1912), Townbridge (1912), Nonne (1912). De son côté Oppenheim (1912) était aussi très peu enthousiasmé par ses résultats, sur 24 paralytiques généraux traités il notait 15 stationnaires, 6 accélérations, 3 rémissions. Klineberger (1912) traita 31 P. G., eut 7 morts à bref délai, 16 avaient évolué, 5 stationnaires, 3 eurent des rémissions. Mever de Kœnigsberg (1913) enquêtant sur 14 asiles, sur 286 traitements par le salvarsan signalait 266 cas sans résultats, 7 améliorations, 13 rémissions, ces malades étaient traités avec une dose de 0,40 à 1 gr. 20 de salvarsan.

Nicolas et Charlet (1912) traitèrent un paralytique général par des injections de 0,50, 0,60, 0,60, 0,60 de salvarsan puis un mois après 0,50, 0,60, 0,60, l'évolution de la maladie fut arrêtée mais l'interruption du traitement amena une exagération rapide de la maladie.

Hudelo disait avoir obtenu des résultats franchement mauvais, pires peut-être que ceux du mercure,

il signalait dès les premières injections une éxagération des symptômes nécessitant l'internement.

Les adversaires irréductibles de la médication accusaient le salvarsan et le néosalvarsan de rendre les tissus nerveux plus fragiles. Gaucher signalait même un cas de paralysie générale précoce survenu un an après un traitement par du 606. Par crainte des accidents beaucoup d'auteurs employaient des doses très faibles dans la syphilis nerveuse utilisant les doses répétées de 0,15 de néosalvarsan par semaine en injections intramusculaires huileuses selon la technique de Balzer.

Pourtant d'autres auteurs cherchaient à vaincre les difficultés du traitement et entreprenaient une étude attentive sur l'emploi des doses. Jeanselme, Chevalier, Vernes et Marcel Bloch signalaient les dangers des doses trop faibles causant des neurorécidives et l'irritation méningée. Estimant qu'avec le néosalvarsan on possédait un médicament beaucoup plus actif que le mercure son action curative devait être recherchée dans toutes les syphilis nerveuses. Mais ils insistaient sur la nécessité de multiplier les séries d'injections avec patience et persévérance. Ces auteurs employaient des doses d'abord faiblement progressives puis 0,50 de salvarsan ou 0,60 de néosalvarsan en séries de 5 à 6 injections espacées de 8 en 8 jours.

Milian puis Leredde insistèrent à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie (1912-13) sur l'emploi indispensable des hautes doses allant jusqu'à 1 gr. 50 de néosalvarsan dans les syphilis nerveuses anciennes et rebelles. Leredde niait toute toxicité du

médicament et attribuait tous les accidents du début à la réaction d'Herxheimer. Grâce à un traitement énergique et des séries répétées il espérait vaincre les syphilis nerveuses les plus résistantes et obtenir la négativation de toutes les réactions de laboratoire.

L'étude de la thérapeutique du tabes et de la paralysie générale était étroitement liée aux récentes découvertes. L'anatomo clinique, grâce aux travaux de Babinski, Nageotte, Ravaut, Sicard, Clovis Vincent, avait montré l'existence de la méningo-vascularite syphilitique précédant et causant même d'après certains auteurs toutes les syphilis nerveuses. Pour révéler le début de cette importante lésion méningo-vasculaire le laboratoire avait perfectionné ses méthodes d'investigation dans la recherche des éléments pathologiques du liquide céphalo-rachidien. Une étude précise fut entreprise sur l'hypertension, la détermination quantitative du Bordet Wassermann, la numération des éléments cellulaires grâce à la cellule de Nageotte, l'examen cytologique après centrifugation du liquide rachidien, le dosage de l'albumine par le procédé de Sicard et Cantaloube, la recherche des globulines par le procédé de Noguchi. Enfin Roncheze montrait toutes les ressources que l'on devait tirer de la réaction de Lange, principalement dans la paralysie générale. Toutes ces réactions précises n'étaient pas seulement de précieux moyens de diagnostiquer l'atteinte du système nerveux par la syphilis mais encore des témoins indispensables pour guider et renseigner le médecin dans la pratique d'un traitement sérieux.

En 1913 après de nombreuses recherches, Noguchi

et Moore découvraient le tréponème pâle dans le cerveau des paralytiques généraux. La spirochète siégeait dans l'écorce, principalement dans la région du girus frontal. Les recherches de Levaditti, Marie, Bankowsky, Marinesco confirmaient cette importante découverte. Ainsi la nature purement syphilitique de la paralysie générale affirmée par Fournier, Krafft-Ebing était dès lors un fait définitivement acquis. Se basant d'une part sur ces découvertes récentes, d'autre part sur les progrès du traitement arsenical dans la syphilis nerveuse et particulièrement dans le tabes, de nombreux auteurs entreprirent avec plus d'espoir les essais du traitement de la paralysie générale. Leredde traitait en série 13 paralytiques généraux par sa méthode intraveineuse des doses fortes. En juillet 1913 il exposait son travail à la Société Française de Dermatologie et de Syphyligraphie. Les bons résultats de son traitement avaient d'autant plus de valeur qu'il s'agissait de malades traités en série et que parmi eux se trouvaient des paralytiques généraux à un stade déjà avancé de la maladie. Comme dans le tabes le but de l'auteur était d'obtenir la stérilisation de toutes les réactions de laboratoire. Après chaque série de traitement poussé avec la plus grande énergie jusqu'aux doses de 1 gr. 20, 1 gr. 30 et même 1 gr. 50 répétées, il pratiquait un examen chimique et biologique du liquide céphalo-rachidien, puis un dosage quantitatif de la réaction de Wassermann. L'amélioration progressive de ces précieux témoins étaient les meilleurs indices des bons effets du traitement qui n'était pas sans provoquer une amélioration très sensible de l'état

mental. Sans doute Leredde n'arrivait pas comme dans le tabes à une négativation complète des réactions mais il pouvait déclarer qu'en principe la paralysie générale devait être regardée comme curable par un traitement énergique et prolongé.

Sicard et Reilly estimaient en 1913 que « depuis l'application méthodique du salvarsan dans la paralysie générale les rémissions en sont plus nombreuses et plus longues, les reprises de la vie active deviennent possibles par intermittence, la maladie a perdu dans certains cas son caractère progressif, se fixant pendant des mois et même régressant partiellement sans qu'il y ait pourtant guérison réelle, la réaction de Wassermann restant toujours positive dans le liquide céphalo rachidien, elle peut devenir négative dans le sérum sanguin ».

Nicolas et Moutot obtenaient également de réels bénéfices dans la paralysie générale au début mais ils accusaient le traitement de provoquer des ictus dans la paralysie générale confirmée. Legendre et Juquelier (1913) publièrent des observations de paralytiques généraux améliorés par un traitement intra-veineux intensif avec des doses allant de 0,15 à 1 gr. 20 très bien supportées.

Truelle à l'asile de Moisselles (1913) signalait les bons effets du traitement. Laignel-Lavastine (1913) constatait la meilleure tolérance de l'arsenic que du mercure chez les paralytiques généraux. Maurice Legendre (1914) dans sa thèse basée sur des observations prises à la Salpêtrière dans le service de Dejerine et Tinel employait l'arsenobenzol et l'énésol. Admettant

que la perméabilité méningée est proportionnelle à son état inflammatoire, il injectait du nucleinate de soude pour la provoquer. Le passage du médicament à travers les méninges se traduisait par une céphalée et une réaction psychique intense qu'il cherchait à obtenir sans la dépasser. Il constatait les bons effets des doses massives bien supportées, mais toute interruption trop prolongée du traitement amenait une recrudescence fatale de la maladie par neurorécidive.

Issa Raphaël (thèse 1914) constatait chez les P. G. la tolérance parfaite d'un traitement arsenical énergique qui devait être longtemps poursuivi pour aboutir à l'amélioration des troubles mentaux et notait des résultats d'autant plus favorables que la maladie était soignée précocement. Sachs, Strauss, Kalisky, Fordyce, Massarotti (1914) Pujol (1913) Mott et Bunker (1916) Collin et Armour (1918) vantèrent tous les bons effets de l'arsenobenzol dans la paralysie générale.

Par contre Litaudon (1917) essayant des doses allant 0,15 à 1 gr. 50 mais usant surtout de doses faibles estimait que ses résultats n'étaient pas en rapport avec ses espérances, aussi dans ses conclusions il niait l'influence de l'arseno-benzol sur l'évolution de la maladie, et doutait même au début de la P. G. d'être en présence d'une lésion spécifique en évolution et comme telle absolument curable par un traitement approprié. Les rémissions et l'amélioration même des symptômes traduites par l'examen bactériologique ne pouvaient selon lui autoriser à affirmer une tendance à la guérison. Le traitement spécifique n'agirait que comme un moyen prophylactique en traitant la syphilis elle-

même, mais une fois la mise en route de l'évolution de la maladie vers la paralysie générale toute thérapeutique serait vaine et l'effort du médecin devrait se borner à l'application d'un traitement symptomatique pour soulager ceux qui en sont les malheureuses victimes.

Le Traitement Local dans la Paralysie Générale. — Des auteurs qui pour la plupart avaient employé des injections intra-veineuses de néosalvarsan à trop petites doses pour obtenir un résultat attribuèrent leurs insuccès à l'imperméabilité méningée et voulurent revenir au traitement local déjà tenté avec la médication mercurielle. En utilisant l'arsenobenzol reconnu plus actif ils espéraient obtenir des résultats plus rapides et justifiaient leurs essais par des découvertes récentes sur la localisation de l'infection dans la cavité méningée. En effet Harry Schmeiner, Rach, Nichols, Hough avaient trouvé le tréponème dans le liquide céphalo-rachidien, Gaucher, Merle, Forster dans les ventricules cérébraux des paralytiques généraux. Ulmann après une injection intra-veineuse de salvarsan chez le lapin ne trouvait dans le cerveau que des quantités infinitésimales d'arsenic. Sicard et Bloch après une injection intra-veineuse de néosalvarsan chez l'homme, trouvaient ensuite dans le liquide céphalo-rachidien une quantité moyenne de deux milligrammes de médicament qu'ils estimaient insuffisante pour une action efficace. Enfin devant la persistance des réactions humorales dans le liquide céphalo-rachidien Sicard et Reilly (1913) injectèrent dans le rachis de petites quantités d'arsénobenzol. En plus de

l'action produite par le médicament ils voulaient provoquer une perturbation méningée permettant un passage plus considérable dans le liquide céphalo-rachidien du néosalvarsan introduit par la voie intra-veineuse.

Marinesco et Minea (1913) firent tous les deux mois une injection intrarachidienne de 5 milligrammes de salvarsan dissous dans 4 cc. d'eau. Ils constatèrent des troubles très graves, une céphalée intense, des douleurs extrêmement violentes chez tous les malades dont deux moururent après paraplégie sur 14 cas traités.

Marie et Levaditti (1913) injectèrent à 8 jours d'intervalle des doses de 5 à 15 milligrammes chez 14 malades, les résultats ne furent pas satisfaisants, deux malades moururent deux mois après. Beriel avec de fortes doses de 0,03 centigrammes provoquait la mort de deux paralytiques généraux après paraplégie flasque et troubles urinaires

Jeanselme, Vernes et Marcel Bloch (1913) tentèrent le traitement intra-rachidien avec des doses beaucoup plus faibles. Ils injectèrent progressivement de un à cinq milligrammes de néosalvarsan, ces doses faibles ne provoquèrent pas d'accidents et ils constatèrent une diminution notable de la lymphocytose et de l'albuminose rachidienne.

Ravaut (1914) associait la médication intra-veineuse faite aux doses classiques de 0,30 à 0,90 avec l'injection intra-rachidienne de un à dix milligrammes administrés progressivement à intervalle de 8 jours. Ses résultats furent assez satisfaisants au point de vue clinique et humoral. Les acci-

dents observés sont légers, quelques céphalée, mais il notait parfois des accidents urinaires assez tenaces quand il augmentait les doses. Il attribuait les bons résultats de sa méthode à l'emploi de solutions hypertoniques. Nous notons par contre qu'en Allemagne, Weykundt, Jakob et Kofka (1914) attribuaient au contraire les accidents aux doses trop concentrées. Tout dernièrement Ravaut publiait 6 observations de paralytiques généraux améliorés par sa méthode (1920) Lehmann (1917) vantait les bons effets de ce traitement et publiait les observations de 14 malades dont 2 paralytiques généraux traités avec succès.

Marcorelles (1914) obtint de moins bons résultats chez un P. G. qui mourut après paraplégie flasque et troubles urinaires. Après divers essais de la méthode il concluait en déconseillant le traitement local dans toutes les syphilis nerveuses tardives.

Tzanck (1914) épargnant au malade les risques de l'injection intra-rachidienne pratiquait une ponction lombaire quelques temps après l'injection intraveineuse faite aux doses classiques, il prétendait provoquer ainsi un appel du médicament vers la cavité rachidienne et publiait 5 observations de paralytiques généraux légèrement améliorés. La lymphocytose diminuait très notablement à la fin du traitement. Cette méthode fut reprise en 1918 par ce dernier auteur qui publia avec Bernard des observations concluantes chez des paralytiques généraux.

Désirant provoquer une action plus efficace Sicard et Reilly (1914) après trépanation sous anesthésie, injectèrent du cyanure de mercure puis 3 milligrammes

de néosalvarsan dans les ventricules cérébraux de paralytiques généraux. Cette méthode hardie n'aboutit à aucun résultat.

Les Injections de Sérum Salvarsanisé. — Déjà en 1910 Marinesco avait remarqué que le sérum des syphilitiques traités par le salvarsan agissait cliniquement sur les manifestations secondaires et empêchait les cultures de se développer.

Certains auteurs pensant à une nature spéciale et différenciée du tréponème de la paralysie générale espéraient obtenir plus de bénéfice d'un traitement utilisant les anticorps d'un sérum actif. C'est en se basant sur ces principes que Marinesco et Minea puis Swift et Ellis firent aux paralytiques généraux des injections intra-rachidiennes de sérum salvarsanisé. Ces auteurs prélevaient de 40 à 50 cc. de sang du malade une heure après l'injection intraveineuse de salvarsan ou de néosalvarsan. Après séparation du caillot le sérum était passé à l'étuve à 56° pendant une demi heure puis mélangé à 18 cc. de sérum physiologique pour 12 cc. de sérum du malade. Ainsi salvarsanisé *in vivo* ce sérum était injecté dans le rachis en quantité variant de 15 à 20 cc. après diminution de la tension du liquide céphalo-rachidien par une ponction lombaire. Ogilvie, Greines ajoutèrent du salvarsan au sérum afin de le rendre plus actif. Nombreux furent les partisans de cette méthode qui remporta surtout un grand succès en Amérique. Des observations concluantes pour ce traitement dans la paralysie générale furent rapportées par Robertson (1913), William

Hough, C. W. Mc. Caskey, A. Cutting, Lesley, H. Spooner, James B. Ayer, Udo J. Wilf, A. Myerson, L. B. Pilsbury, C. Eugène Riggs et Hammes, Fordyce, Burt Asper (1914) Culberston (1916) Southard et Cotton (1917) etc.

L'accord n'existait pas parmi ces auteurs pour préciser combien de temps après l'injection intraveineuse apparaissait le précieux anticorps, les uns avec Swifft-Ellis pratiquaient la prise de sang une heure après, Beriel et Durand attendaient deux ou trois jours. Si certains auteurs prétendaient obtenir des résultats magnifiques et publiaient des statistiques étonnantes, d'autres furent désenchantés par des résultats facheux. Pilsbury constatait 6 morts sur 13 cas traités. Swifft-Ellis en 1918 après huit années d'expérience reconnaissait que son traitement ne guérissait pas la paralysie générale mais l'améliorait au début et augmentait la durée des remissions. Gonzalo Lafora publiait en 1919 une intéressante étude mettant au point la méthode, il accompagnait son travail de plusieurs observations de paralytiques généraux améliorés chez qui il constatait une évolution favorable de la courbe de Lange.

Pour obtenir du sérum actif Marie et Lavaditti traitèrent énergiquement par l'arsénobenzol des lapins porteurs de lésions syphilitiques. Quand ils jugèrent que l'antigène spirillaire était résorbé ils prélevèrent le sérum chargé d'anticorps et l'injectèrent sous la duremère cérébrale de paralytiques généraux.

Delépine et Sablé utilisèrent également cette méthode dont ils vantèrent les effets. Pour agir plus effi-

cacement, Sicard après craniocentese injecta du sérum salvarsanisé dans les ventricules cérébraux, Beriel préconisa à cet effet la voie orbitaire. Coombo Knapp (1916) Cotton et Stevenson, Normann Sharpe et Wheekler Smith (1918) prétendirent tirer de bons effets de cette méthode hardie.

Les derniers essais du Traitement Local et Général dans la Paralysie Générale. — Malgré tous les essais de traitement, le liquide céphalo-rachidien gardait dans la paralysie générale une réaction de Wassermann positive. Sicard avait déjà fait de nombreuses tentatives pour arriver à le rendre négatif. Nous avons signalé ses injections intra-craniennes et intra-rachidiennes de cyanure de mercure, d'arsenobenzol et enfin de sérum salvarsanisé, il avait aussi perturbé les cavités méningées dans le but d'amener une plus grande perméabilité méningée permettant au médicament introduit par la voie générale de pénétrer en plus grande quantité dans le liquide céphalo-rachidien. La positivité du Wassermann n'étant pas modifiée Sicard se livra à des tentatives désespérées. Avec Bloch, Reilly, Gutmann (1918) il reprit la méthode de Tzanck qui, par une ponction lombaire évacuatrice, cherchait à attirer dans le rachis une plus grande quantité du néosalvarsan introduit par la voie générale. Appliquant cette méthode avec plus de rigueur, ils asséchaient complétement le rachis, laissant en place pendant une heure l'aiguille de la ponction lombaire, ils extrayaient de 110 à 130 cc. de liquide rachidien puis pratiquaient une intra-veineuse de 1 gr. 50 de

néosalvarsan. Grâce à cette pratique une plus grande quantité de médicament traversa les plexus choroïdes, mais le Wassermann rachidien resta positif.

Reprenant le traitement intraveineux de néosalvarsan Sicard et Roger (1918) injectèrent à 5 paralytiques généraux soit par la méthode des petites doses répétées de 0,15 à 0,30 par jour soit par la méthode des doses massives allant jusqu'à 1 gr. 60 tous les 5 jours un total de 20 à 25 grammes de néosalvarsan. Après un repos de quelques semaines, ils reprenaient de nouvelles séries et arrivèrent, sans pour cela faire varier le liquide céphalo-rachidien, à obtenir une intoxication arsenicale caractérisée par l'abolition des réflexes achilléens, névrites du sciatique poplité interne, erythrodermie et érythème exfoliant. Enfin avec Blum (1918) Sicard après une injection intra-veineuse de 1 gr. 50 à un paralytique général, perturbait la cavité méningée par du sérum de cheval et soumettait le malade à la narcose chloroformique espérant modifier ainsi le cytoplasme de la cellule nerveuse et le spirochète lui-même. Le paralytique supporta très bien cette épreuve, mais n'en subit aucune modification. Le liquide rachidien restait positif.

Jugeant que le néosalvarsan donnerait peut-être plus de résultats par un traitement très lent et très prolongé, Sicard espère actuellement améliorer la paralysie générale par un traitement chronique appliqué à une maladie chronique. A la séance annuelle de la Société de Neurologie de 1920 il exposait la technique de son traitement applicable à toutes les syphilis nerveuses anciennes et rebelles. En injectant des doses

journalières de 0,15 à 0,30 il cherche à accumuler un total de 28 à 30 grammes de néosalvarsan par an chez les paralytiques généraux.

Au congrès des aliénistes et des neurologues de 1920, Crocq de Bruxelles affirmait la curabilité de la paralysie générale en employant un procédé qu'il utilise depuis dix ans. Par les injections intramusculaires de salvarsan et de néosalvarsan en solution à 1 cc. d'eau pour 0,10 de produit, il emploie des doses de 0,30 à 0,90 répétées toutes les 4 ou 5 semaines. Au début de la paralysie générale l'auteur a obtenu des guérisons complètes avec disparition des symptômes. Quand l'affection est avancée il a obtenu des rémissions longues et même une survie de sept et même de dix-sept années.

CHAPITRE II

La difficulté du traitement de la paralysie générale est-elle due à une nature spéciale du tréponème.

Une fois localisé dans le cerveau le tréponème pâle de la paralysie générale trouve dans le tissu nerveux un centre de résistence. Au contact des lécithines, des lipoïdes des graisses phosphorées il nous apparaît à ce point transformé que les agents antisyphilitiques les plus énergiques n'auraient plus sur lui qu'une action beaucoup moindre.

Mais est-ce là une raison pour considérer une différence de race entre le tréponème de la paralysie générale et celui de la syphilis banale ? Erb le premier avait émis cette hypothèse. Puis en 1903 Bruce, Robertson, plus tard Obrien et Chandleur trouvaient dans le cerveau des paralytiques généraux un *bacillus paralyticans* de forme diphtéroïde qu'ils affirmaient être le virus de la maladie.

Reprenant ces études Marie et Levaditti (1913) après inoculation du sang de paralytique généraux au lapin concluaient d'après l'aspect des lésions provoquées et d'après la durée de l'incubation à l'existence

d'un virus spécial neurotrope différant par ses propriétés du virus dermotrope de la syphilis banale.

Affirmant par la clinique ce que Levaditti prouvait par le laboratoire, André Collin reprenait pour son compte les idées déjà émises en 1874 par Broadbent et Jespersen puis de Rohmel, Mendel et Fournier qui avaient déjà remarqué la bénignité primitive et trompeuse des syphilis causant la paralysie générale.

Poursuivant plus loin ces idées, André Collin (1914) voyait avec la syphilis bénigne « *une syphilis « spéciale fixée sur le système nerveux qui frappe d'em- « blée au bon endroit par neurotropisme microbien et « par influence du terrain sur lequel la graine est « tombée.* »

D'une toute autre race le tréponème de la syphilis grave primitive ne donnerait que très rarement de la paralysie générale.

En 1917 Sanguinetti à son tour distinguait cliniquement, anatomiquement et bactériologiquement deux allures de syphilis donnant chacune une forme de palysie générale différenciée. Appuyant sa théorie sur des séries d'observations il montrait les débuts insidieux, l'allure bénigne du début de la maladie provoquée par le tréponème neurotrope agissant « *Non « point seul comme le voudraient les uns, ni par le seul « rôle de la nature du terrain comme d'autres le pré- « tendent, mais par modification de son biochimisme « pour des causes qui encore nous échappent* ». Pour permettre son développement il lui faut un sujet présentant une hérédité nerveuse « grâce à des affinités biochimiques électives, à des sympathies humorales et

cytologiques qui créent en lui ce caractère spécial de neurotropisme le faisant non seulement évoluer d'une façon différente mais changer son évolution et ses manifectations. » L'individu garde pendant 10 à 15 ans une apparence de santé et un Wassermann négatif, le conjoint n'est pas contaminé, les enfants sont chétifs mais ne présentent pas les signes distinctifs de l'hérédo spécificité. Cette « pallio paralysie générale » débutera par une exaltation des facultés psychiques, du délire expansif et mégalomaniaque. L'autopsie ne révèle aucune lésion des artères ni des organes, mais une encéphalite diffuse généralisée sans lésion apparente morphologiquement.

Bien plus rare apparaît selon Sanguinetti la paralysie générale dans la seconde forme, débutant sur un terrain à hérédité calme, le tréponème dermotrope donne une syphilis bien fleurie, le Wassermann est positif, le conjoint contaminé, les enfants présentent toutes les tares héréditaires. Le virus poursuit ses ravages dans tout l'organisme et si la P. G. survient c'est 2 ou 3 ans ou seulement 25 ans après le chancre, elle débute lentement par une forme hypocondriaque et une dépression psychique progressive. L'autopsie révèle de nombreuses lésions organiques et dans le cerveau des lésions vasculaires très marquées.

Ces curieuses théories et particuliérement celle de Marie et Levaditti furent combattues à la réunion annuelle de la Société de Neurologie de 1920 par Sicard qui apporta de nombreux arguments en faveur de l'unilé de virus. Si nous constatons la diversité des localisations du tréponème, ce n'est pas une raison

pour lui attribuer un tropisme particulier pour chacun des tissus qu'il attaque pas plus que nous n'admettons une race différente au bacille de Koch selon sa localisation aux méninges, à la peau ou aux poumons. L'absence d'accidents secondaires, la contagion limitée seulement au chancre devrait singulièrement diminuer le nombre des syphilis nerveuses, nous constatons au contraire une augmentation constante des cas. Enfin les tentatives d'inoculation du chancre syphilitique aux paralytiques généraux par Krafft-Ebing et Sicard étant restées sans résultats nous devons donc conclure à l'identité et à l'unité du virus. A ces objections Levaditti et Marie répondent en invoquant la fréquence admise des variétés microbiennes et en particulier du bacille tuberculeux humain et bovin, aux nombreuses variétés de bacilles typhiques et paratyphiques. Quand à la diffusion du tréponème neurotrope, si le chancre ne lui permet qu'une contamination limitée les accidents secondaires bien que bénins n'en sont pas moins virulents et le sang même de l'individu peut contaminer « à la faveur d'une porte de sortie quelconque ». Quant aux tentatives infructueuses d'inoculation du chancre au P. G., Levaditti en conclut simplement que le virus neurotrope peut immuniser l'homme contre les deux variétés, mais il ajoute que par contre cette immunité croisée n'existe pas chez le lapin, et que la syphilis du lapin est donc en ce point différente de la syphilis de l'homme.

Cette dernière appréciation ne passa pas inaperçue à Sicard : Il insista sur cette différenciation qui diminuait la valeur des expériences de laboratoire de Marie et

Levaditti. Ces auteurs en effet cherchaient des preuves de l'existence du virus neurotrope en expérimentant chez le lapin.

La question de la contagion semble particulièrement confuse dans la théorie dualiste ; le sujet transmetteur de neurotréponèmes ne ferait pas forcément de la syphilis nerveuse et cette syphilis une fois contractée n'aboutirait pas forcément à des accidents nerveux, un pareil fait est bien étonnant pour un virus spécialisé ! Enfin il n'est pas rare de constater des accidents cutanés chez des tabétiques et des paralytiques généraux. Comment dans ce cas, expliquer la diversité de localisation d'un virus prétendu neurotrope.

Il nous semble que le manque de traitement dans les syphilis en apparence bénignes est la principale cause de la diffusion rapide du virus vers les centres nerveux mais que sa nature reste identique. Ce qui nous intéresse finalement dans cette discussion c'est la diversité des traitements imaginés par les dualistes à l'égard de la syphilis neurotrope et dermotrope. D'après Sanguinetti le traitement classique arsenical et mercuriel ne peut avoir d'action que sur la syphilis dermotrope et « l'artério paralysie générale » consécutive, par contre la syphilis neurotrope ne bénéficie nullement du traitement classique et c'est à la biologie qu'il faut demander le pourquoi de l'échec thérapeutique. Le bacille d'une infection chronique se transforme par la lutte, s'habitue aux agents nuisibles et fabrique des poisons différents. Quand le traitement échoue, il s'agit pour l'auteur de « pallio paralysie

générale, » ce traitement doit être cherché ailleurs « pourquoi ne le serait-il pas sur les poisons différents que le neurotréponème peut élaborer ». Pour Sanguinetti la sérothérapie peut seule dans ce cas espérer des résultats.

Parmi les auteurs dualistes, André Collin emploie le sérum de Marmoreck, d'autres celui de Roux. Maurice Page emploie six injections d'arsénobenzol précédées de trois injections de tuberculine vétérinaire. Pour lui l'essentiel est de provoquer un cataclysme de l'organisme destiné à donner une décharge d'opsonines et une hyperleucocytose aussi forte que possible à la faveur de quoi le mercure ou l'arsenic ont des chances alors d'atteindre la substance nerveuse.

En Allemagne Forster voyant dans la syphilis nerveuse un virus différent n'admet d'efficace que l'action d'un sérum.

Marie et Levaditti ne prétendent pas à l'inefficacité de l'arsenobenzol à l'égard du neurotréponème, mais pour eux le salvarsan n'agit que grâce aux principes actifs dont il provoque l'élaboration dans chacun des tissus dans lesquels il agit. Mais le tissu cérébral particulièrement affaibli ne pourrait élaborer ces principes actifs tréponémicides et resterait ainsi sans défense.

Il nous apparaît au contraire que c'est grâce à un traitement général énergique que nous obtiendrons des résultats. Combinant leur action tous les principes actifs élaborés grâce à l'arsenobenzol dans les divers tissus de l'organisme viendront compenser l'insuffisance réactive du tissu nerveux et l'aideront ainsi à lutter contre le tréponème. D'ailleurs pourquoi l'arseno-

benzol serait moins actif pour un virus neurotrope que pour un virus dermotrope, si pour combattre ce dernier nous avions usé d'un sérum on pourrait admettre l'innocuité de ce sérum à l'égard d'un virus d'une autre nature, mais il s'agit d'un corps chimique dont l'activité reste constante.

La difficulté de l'action de l'arsenobenzol dans la paralysie générale ne doit pas être attribuée à la nature différente du tréponème mais à sa localisation et à l'augmentation de ses moyens de défense grâce sans doute aux éléments chimiques puisés dans le tissu nerveux. Un sérum quelqu'il soit aurait peut-être tout autant de difficulté a le combattre et à pénétrer jusqu'à lui.

CHAPITRE III

Nécessité d'un diagnostic et d'un traitement précoce de la paralysie générale alors que les lésions ne sont pas encore destructives. — Utilité de la ponction lombaire pratiquée fréquemment chez les syphilitiques.

C'est en traitant avec énergie la syphilis au début que nous épargnerons au malade les risques d'un tabés ou d'une paralysie générale. *Pratiquement nous devons toujours poursuivre le traitement antisyphilitique jusqu'à négativation complète des réactions de laboratoire et principalement jusqu'à la négativation de la réaction de Wassermann dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.* Trop de malades ne reçoivent qu'un traitement incomplet, par négligence ou par ignorance beaucoup se contentent d'être « blanchis » d'autres sont traités avec des doses trop faibles d'arsenobenzol ce qui pour beaucoup d'auteurs contribuerait à activer la résistance du tréponème et à tertiariser précocement la syphilis. Mieux vaudrait dit Hudelo ne pas employer l'arsenobenzol que de courir les risques d'un traite-

ment arsenical incomplet et mal conduit. Plus tard nous retrouvons tous ces syphilitiques mal traités ou même non traités, devenus les meilleurs candidats à la syphilis nerveuse.

Devons-nous attendre que des signes cliniques nettement établis nous aient prouvé la présence d'une paralysie générale pour commencer à la traiter ? Il importe au contraire d'empêcher l'apparition de la maladie par un traitement très précoce. Trop de malades il est vrai se présentent au médecin à un stade trop avancé et sont internés dans une période si tardive de la maladie que les médecins des asiles ne peuvent plus espérer grand résultat du traitement.

Il appartient au médecin de surveiller avec attention l'évolution de toute syphilis, voir dans tous ces malades des candidats possibles à la syphilis nerveuse et s'efforcer de dépister et d'éviter cette complication redoutable en cherchant ses premiers symptômes. La résistance trop prolongée d'une réaction de Wassermann dans le sang malgré un traitement actif devra déjà éveiller nos soupçons. *Mais c'est surtout la ponction lombaire qui nous donnera les indications les plus précieuses.* Queyrat n'abandonne pas un syphilitique après un traitement complet sans l'avoir pratiquée. La réaction de Wassermann est en effet souvent négative dans le sang et positive dans le liquide céphalo-rachidien. De nombreux auteurs ont signalé fréquemment la positivité de la réaction dans le liquide céphalo-rachidien à la période primaire de la syphilis (Corbus, Fordyce, Dujardin, Sicard). Nul doute que déjà nous sommes en présence d'une syphilis nerveuse

en évolution, un traitement très actif devra donc l'enrayer dès son début.

Ravaut conseille de pratiquer la ponction lombaire à la quatrième et à la dixième année qu'il considère comme périodes critiques pour les syphilitiques. Clovis Vincen, Leredde, Jeanselmt, Hudelo, Queyrat se rallient à son avis. Sicard craignant de léser un vaisseau qui ensemencerait la cavité rachidienne, préfère s'abstenir.

Les découvertes anatomo-pathologiques récentes considèrent en effet la méningo-vascularite comme accompagnant toujours les syphilis nerveuses.

Sans doute l'accord n'est pas complet parmi les auteurs pour savoir si cette méningo-vascularite est primitive, Sicard en effet la considère dans certains cas comme secondaire. Pour lui il arrive que le tréponème, au lieu de se fixer sur la paroi vasculaire, se propage primitivement à l'intérieur même du parenchyme nerveux, il poursuit traîtreusement au début sans réaction clinique sa marche histologique, plus tard lorsqu'apparaissent les signes non douteux de la paralysie générale, signes somatiques ou psychiques une œuvre destructive grave a déjà été accomplie. La méningo-vascularite n'apparaîtrait alors que secondairement ne pouvant révéler par la ponction lombaire l'atteinte du système nerveux déjà fortement établie. Les signes cliniques permettraient parfois un diagnostic précoce, nous devons attacher une grande importance aux états somnolents, à la céphalée, aux états neurasthéniques, aux modifications du caractère, à la dysarthrie avec parole achoppante, tremblante, prolon-

gée, sur la puérilité mentale avec amnésie et perte de l'autocritique car à la période de début les signes psychiques précédent les troubles pupillaires de la série neurologique (Sicard et Roger).

Si pourtant à cette époque avancée on pouvait stériliser la tréponémose cérébrale des suppléances et des accoutumances cellulo fasciculaires ne tarderaient pas à se créer, palliant en grande partie aux conséquence des sequelles dégénératives (Sicard).

La théorie pourtant généralement admise considère la méningo-vascularite comme primitive, on est d'accord en tout cas pour considérer qu'elle accompagne toujours la paralysie générale. Si les méningo-vascularites latentes de la période secondaire ou de la période tertiaire, doivent aboutir à une méningo-vascularite chronique plus rebelle au traitement provoquant par la suite des syphilis nerveuses graves, la paralysie générale en particulier on conçoit l'importance de découvrir précocement l'existence de la méningite latente qui est souvent le premier et le seul indice de l'atteinte du système nerveux. *Aussi les signes de la réaction méningée fournis par la ponction lombaire précoce nous sont du plus grand secours pour nous indiquer d'entreprendre une énergique action thérapeutique.* Quelque soit la théorie de propagation de l'infection que nous adoptions nous ne pouvons nier que la ponction lombaire nous donne des signes précoces du plus haut intérêt. Aussi les altérations du liquide rachidien, hypertension, hypercytose, hyperalbuminose, réaction de Wassermann doivent être recherchées chez les syphilitiques au moindre signe clinique suspect.

Aux premiers signes montrant que la barrière méningée est attaquée et franchie par l'infection, un traitement actif doit être entrepris et poussé jusqu'à négativation complète des réactions de laboratoire dans le sang et le liquide rachidien. Dépisté à ce stade par la ponction lombaire, le processus peut être arrêté dans son évolution avant que la méningite ne devienne chronique enfin lorsque dans un deuxième stade le virus aura pénétré dans le parenchyme nerveux la thérapeutique ne pourra plus qu'espérer la limitation des lésions et gêner partiellement la diffusion du tréponème.

Pour Beriel le processus de la paralysie générale correspond à un double mouvement, l'un vasculaire et exsudatif, l'autre dégénératif. Le mouvement dégénératif est progressif par lui-même et se développe avec une extrême lenteur comme le processus des démences vésaniques. « Si l'on tient compte des manifestations cliniques accessoires, des épisodes aigus, des formes rapides et que l'on y compare les syndromes mentaux toxi-infectieux d'autre nature, on arrive à admettre que ces expressions cliniques secondaires sont en rapport direct avec les mouvements vasculaires exsudatifs, que ces derniers sont liés à des causes pathogènes microbiennes et toxiques, qu'ils sont enfin mobiles, sujets à des manifestions spontanées ». Beriel conclut à l'efficacité d'un traitement dans la forme à type vasculaire exsudatif mais dans la forme dégénérative tout traitement restera impuissant.

Gilbert Ballet avait noté l'existence de paralysies générales débutant par des ictus successifs, répondant

à des infections encore localisées. Puis après ce stade de syphilis cérébrale, le malade arrive d'ictus en ictus à présenter les lésions diffuses de la paralysie générale. Nous devons insister sur l'effet encore sensible du traitement dans ces formes de début, les lésions étant encore groupées autour des vaisseaux sont encore très accessibles à la médication. Mais une fois la méningo encéphalite diffuse installée, l'action du virus va petit à petit s'employer à la désagrégation progressive des neurones. Des lésions d'ordre dégénératif et destructif se créent au sein même des cellules nerveuses. Le traitement alors ne peut avoir d'autre effet que de limiter la pullulation du germe et de gêner son travail destructif, mais le lésions établies ne se reformeront jamais.

On voit donc le grand intérêt d'un diagnostic précoce et l'importance que nous devons attacher au moindre signe du laboratoire ou de la clinique nous faisant prévoir une paralysie générale. Sans doute les signes précurseurs de la syphilis nerveuse ne nous prouvent pas que nous serons un jour en présence d'une paralysie générale vraie. Les troubles pupillaires la lymphocytose, l'hyperalbuminose, le Bordet Wassermann dans le sang et le liquide céphalo rachidien ne sont que des signes de présomption mais ne suffisent pas à affimer le diagnostic de la maladie de Bayle. La réaction de Lange d'une part, l'embarras de la parole d'autre part sont seuls pathognomiques. Mais nous devons savoir que tous les signes précoces même isolés devront être pour nous du plus grand secours alors même que nous n'arrivons qu'à diagnostiquer de simples formes banales de syphilis cérébrale (syphilis

à forme démentielle de Raynaud, pseudo paralysie générale de Fournier). Toutes ces formes de passage aboutissent fréquemment à la paralysie générale.

Mais il est du plus haut intérêt d'agir par un traitement actif sur toutes ces formes de début, de profiter de l'action certaine et curative de la médication arsenicale aux stades primitifs de la maladie alors que l'infection est encore localisée au système vasculaire et aux méninges. Empêchant l'infection de gagner les tissus nerveux et d'aboutir par poussées successives à la méningo encéphalite diffuse plus rebelle au traitement, nous pourrons avoir conscience d'avoir coupé court au grave processus d'infection devant fatalement aboutir à une paralysie générale.

CHAPITRE IV

La question des injections intra-rachidiennes et la paralysie générale.

L'emploi fréquent pendant ces dernières années de la méthode des injections intra-rachidiennes de salvarsan et de néosalvarsan, voire même de sérum salvarsanisé nous invite à juger en quelques mots de la valeur et des effets de ce genre de traitement dans la paralysie générale. Le but poursuivi dans cette méthode est de surseoir à l'imperméabilité méningée empêchant le médicament introduit par la voie intraveineuse de pénétrer dans la cavité méningée ; or le dosage effectué par Sicard et Bloch dans le liquide céphalo rachidien après une injection intraveineuse de 0,90 de néosalvarsan prouve que les méninges ne sont pas un obstacle insurmontable au médicament puisqu'ils révèlent dans le rachis des quantités d'arsenobenzol qui ne sont pas très éloignées des doses minimes supportées par la méthode intra-rachidienne.

D'après Sicard cette impossibilité d'employer des doses plus élevées enléverait de ce fait toute utilité aux diverses méthodes de traitement local. Pouvons-

nous d'ailleurs parler d'imperméabilité méningée si nous songeons qu'il n'est pas nécessaire de retrouver le médicament dans le liquide céphalo-rachidien pour croire à son action sur les tissus nerveux (Myerson). L'effet rapide du bromure, de l'opium, de la strichnine sur les centres nerveux en sont une preuve évidente. Bien plus, l'action heureuse maintes fois constatée du salvarsan lui-même dans la syphilis cérébrale localisée prouve bien que ce n'est pas à l'imperméabilité méningée que nous devons rapporter uniquement la difficulté du traitement de la paralysie générale mais à des causes bien plus complexes résidant dans les modifications des moyens de résistance du virus lui-même grâce aux modifications biochimiques élaborées sous l'influence du tissu nerveux.

Poursuivant au sujet des injections intra-rachidiennes des curieuses recherches que la guerre devait interrompre par une mort glorieuse, Etienne Marcorelles voit dans *l'état des tissus nerveux déjà lésés* la principale cause de l'intolérance du traitement intra-rachidien dans les syphilis nerveuses avancées. Selon cet auteur la méthode réussirait dans les méningites secondaires mais par contre les syphilis nerveuses tardives, le tabes et la paralysie générale subissent des accidents immédiats avec le traitement local.

Quelles conclusions pouvons-nous réellement tirer des résultats que prétendent obtenir les partisans de la thérapeutique locale puisque tous emploient simultanément des injections intraveineuses « le traitement intra-rachidien nous dit Lehmann ne saurait se suffire à lui-même et il ne dispense pas d'un traitement

général. C'est trop lui demander que de vouloir qu'il suffise à assurer une guérison complète de l'infection générale syphilitique c'est-même aller à l'encontre des arguments qui ont déterminé son emploi que de vouloir le substituer au traitement intra-veineux ».

Nous devons signaler les multiples accidents auxquels expose cette dangereuse méthode. Marinesco et Minea comptent 2 morts sur 14 malades traités, Marie et Levaditti traitant 14 malades en voient 2 succomber après deux mois de paraplégie flasque, 3 autres meurent dans les mêmes conditions trois à cinq mois après. Un paralytique général que Beriel traite par injections intra-rachidiennes dosées à 3 centigrammes meurt en pleine cachexie. « Le seul paralytique général que nous ayons traité, nous dit Marcorelles, a vu sa maladie s'aggraver en même temps que s'installait une paraplégie flasque avec abolition de réflexes, incontinence vésicale et rectale, compliquée même d'escarre sacrée ». Enfin tous les auteurs qui employèrent la méthode signalent des accidents ne différant que par le degré de la gravité. Ce sont des accidents légers caractérisés par de la céphalée, des nausées avec vomissements et augmentation de la température. Les accidents plus graves peuvent être immédiats avec douleurs dans les membres inférieurs, état syncopal et mort dans les vingt-quatre heures, ou bien ce sont des accidents graves tardifs apparaissant même longtemps après la fin du traitement, des crises vésicales avec incontinence ou rétention, des douleurs insupportables dans les membres inférieurs aboutissant à des paraplégies flasques avec troubles trophiques et

escarre sacrée et mort dans la plus affreuse cachexie. Tels sont les risques auxquels nous expose cette dangereuse méthode de thérapeutique locale aggravant souvent les lésions d'un tissu nerveux sensible et peu résistant. Enfin les résultats observés ne sont pas du tout en rapport avec les dangers courus par les malades.

Avec la méthode intra-veineuse bien maniée, presque sans risques nous pouvons obtenir des résultats cliniques et humoraux qui peuvent être comparés avec avantages aux meilleurs résultats observés à la suite des dangereuses méthodes intra-rachidiennes.

Enfin ce n'est pas en mettant le médicament en rapport direct avec le virus que nous obtenons de meilleurs résultats, les sels arsenicaux ne sont pas tréponémicides *in vitro*, il agissent grâce à l'association d'un processus humoral qu'ils provoquent dans tout l'organisme. Or le tissus nerveux déjà lésé est incapable à lui seul d'élaborer avec le néosalvarsan les éléments organiques qui permettent de lutter efficacement contre le tréponème. Ainsi l'injection intraveineuse sera seule capable de nous fournir cette collodoclasie dont le rôle est considérable dans le processus stérilisant et nous permettra ainsi de lutter avec la plus grande chance d'efficacité contre le tréponème localisé dans le tissu nerveux.

CHAPITRE V

Le traitement de la paralysie générale par des injections intra-veineuses de néosalvarsan.

Nécessité d'un examen sérieux des Organes du Paralytique Général avant d'entreprendre le Traitement. — L'examen complet que nous pratiquons chez tout malade avant le traitement arsenical sera fait avec d'autant plus de soin chez un paralytique général que nous sommes en présence d'un individu souvent affaibli et rendu cachectique par une syphilis mal soignée ou par des maladies intercurrentes.

Il serait dangereux d'entreprendre un traitement énergique et prolongé par le néosalvarsan avant d'avoir la certitude que les organes du malade seront en état de le supporter et si l'élimination du médicament peut être convenablement assurée.

Nous refuserons le traitement aux cardiaques asystoliques.

L'état du foie et des reins doit nous intéresser particuliérement, nous devrons vérifier l'état d'intégrité absolue de ces organes.

1° Par l'épreuve de la perméabilité rénale aux chlorures. 2° Par un rapport azoturique.

Une fois le traitement établi, il est indispensable de faire de temps à autre un dosage de l'arsenic dans les urines afin de savoir si le médicament est bien éliminé par le rein. Nous emploierons à cet effet la méthode d'Abelin.

Méthode d'Abelin pour vérifier l'Élimination Arsenicale. — Un peu d'urine est recueillie (dans des tubes numérotés où on a mis un peu de thymol ou de chloroforme) une 1/2 heure, 2 heures, 4 heures après l'injection, puis tous les matins jusqu'au 5e jour. A 5 ou 7 cc. d'urine froide on ajoute III ou IV gouttes d'acide chlorhydrique à 10/100 et III gouttes d'une solution de nitrate de soude à 0,05/100. Dans ces conditions l'arsenobenzol forme un composé diazoïque (une goutte du mélange ne doit pas donner une tache bleue sur un papier amyloiodopotassique). On verse le contenu dans un autre tube où on a dissous 0,30 de résorcine (absolument pure) dans 3 cc. d'eau distillée et ajouté 2 à 3 cc. de carbonate de soude. Dans ces conditions la résorcine se combine au composé diazoïque pour donner une belle couleur rouge. A l'état normal l'élimination est déjà intense vingt minutes après l'injection et se poursuit pendant 24 à 48 heures quand la dose de néosalvarsan dépasse 50 centigrammes.

En cas d'élimination retardée, irrégulière ou nulle suspendre le traitement de crainte d'accidents extrêmement graves.

La Question des Doses. — Les opinions diffèrent parmi les auteurs sur l'emploi des doses de néosalvarsan dans le traitement de la syphilis nerveuse. Chaque méthode trouvant des partisans, nous les exposerons rapidement.

A. — La méthode des doses fortes. — Cette méthode préconisée par Leredde et Milian utilise au début des doses très faibles de néosalvarsan afin d'éviter les réactions brutales que Leredde attribue à la réaction d'Herxheimer (cas de mort constaté chez un paralytique général par Leredde et Jamin avec 0,15 de néo).

On débute par 0,05 ou 0,10 puis 0,15 + 0,20 + 0,30 + 0,45 + 0,60 + 0,75.

En cas d'intolérance renouveler la même dose jusqu'à tolérance parfaite.

2e série 0,30 + 0,45 + 0,60 + 0,75 + 0,90 + 0,90

3e série 0,45 + 0,60 + 0,90 + 0,90 + 0,90 + 1,05

4e série 0,45 + 0,60 + 0,90 + 1,05 + 1,05 + 1,20

5e série 0,60 + 0,90 + 1,20 + 1,20 + 1,20 + 1,30 et l'on fait ainsi 8, 10 12 séries en atteignant les doses considérables de 1,30 à 1,50. D'autres fois on entreprend une progression plus rapides si les doses sont bien supportées.

Exemple : 1e série 0,10 + 0,15 + 0,30 + 0,60 + 0,90 + 0,90

2e série 0,60 + 0,90 + 1,05 + 1,20 + 1,20 + 1,20 + 1,50 1,50 + 1,50.

Leredde estime qu'il est indispensable d'atteindre ces doses fortes dans la syphilis nerveuse. Il arrive à

un total de 40, 50, 60 grammes de 914 en deux ans. Sur 13 observations de paralytiques généraux qu'il traita avec avantage par cette méthode il ne signale qu'un accident d'intolérance caractérisé par une éruption zostériforme. Pour Leredde les doses fortes nécessaires pour venir à bout des syphilis rebelles ne sont pas dangereuses à employer. C'est au début du traitement qu'il faut prêter la plus grande attention dans l'administration des doses. Les cas de mort signalés sont arrivés pour la plupart aux premières doses souvent trop élevées. L'intervalle de 7 jours suffit entre chaque injection pour l'élimination du médicament. Entre chaque série il est fait un repos de 3 semaines qui ne doit jamais être dépassé sans quoi la paralysie générale évoluerait rapidement vers un processus fatal. Leredde reprend chaque nouvelle série par une dose moyenne sans refaire à nouveau de petites doses progressives.

Milian est également partisan des doses fortes avec une technique à peu près semblable. Pendant les temps de repos entre 2 séries il préconise l'emploi de l'huile grise tous les 5 ou 6 jours ou 30 injections de cyanure de mercure. Il reprend ensuite une nouvelle série de néosalvarsan.

B. — La méthode des doses moyennes. — Cette méthode utilise dans la syphilis nerveuse les doses classiques employées dans la syphilis banale par Hudelo, Ravaut, Darier. Après avoir administré une série de sels mercuriels intramusculaires (bi-iodure ou cyanure de mercure) pour éviter les réactions du début

particuliérement sensibles chez un paralytique général dont la syphilis n'a peut-être pas encore été traitée on commence le traitement arsenical par des doses faibles puis on arrive progressivement à des doses fortes si les doses sont bien supportées.

0,10 + 0,15 + 0,20 + 0,30 + 0,45 + 0,60 + 0,75 + 0,90 + 0,90, ces injections sont faites à intervalle de 8 jours. Entre chaque série un mois de repos pendant lequel on pourra injecter des sels mercuriels (bi-iodure ou cyanure). Les séries de néosalvarsan sont ensuite reprises indéfiniment chez les paralytiques généraux jusqu'à la négativation des symptômes humoraux.

Jeanselme, Chevalier, Vernes et Marcel Bloch emploient dans la syphilis nerveuse des doses moyennes. Aprés les doses faibles du début ils atteignent 0,40 de salvarsan ou 0,50 à 0,60 de neosalvarsan en séries de 8 à 10 injections faites tous les 8 jours afin d'obtenir une dose globale de 3 à 5 gr. de 914 ou 2 à 5 gr. de 606. Rejetant les hautes doses de 1,30 à 1,50 de néo comme dangereuses, ils estiment d'autre part que les doses trop faibles et trop espacées provoquent l'irritation méningée. La persévérance et la patience permettent seules le succès. « Les observations que nous avons publiées avec M. Jeanselme et M. A. Vernes dit Marcel Bloch, prouvent qu'il ne faut jamais se décourager et qu'avec la patience on peut, par les seules injections intra-veineuses, venir à bout des méningites chroniques en apparences les plus rebelles ».

C. — La *méthode des doses faibles.* — Depuis l'apparition de la médication arsenicale la crainte de

provoquer des accidents en injectant des doses fortes incita de nombreux auteurs à n'employer que des doses faibles fréquemment répétées. Cette méthode employée par certains à tous les stades de la syphilis est considérée actuellement par certains auteurs comme étant la méthode de choix pour traiter les syphilis nerveuses anciennes et particuliétement la paralysie générale.

Rappelons brièvement la technique des doses faibles. Les uns avec Labbé et Gendron emploient des doses quotidiennes faibles de néosalvarsan par voie intra-veineuse, d'autres, avec Balzer, préfèrent la voie intra-musculaire. Ce dernier auteur qui utilisa longtemps l'huile d'olive comme excipient adopte actuellement avec Beauxis-Lagrave la formule suivante en injection sous-cutanée :

néosalvarsan	0,30
gaïacol cristallisé	0,02
stovaïne	0,01
solution aqueuse de glycose cristallisé q. s. p. f. . . .	1 cm3

Laignel-Lavastine préconise dans la paralysie générale le procédé employé par Poulard qui injecte par voie sous cutanée 0,06 de sulfarsenol dissous dans 1 cm3 d'eau distillée. Tous ces auteurs cherchent à accumuler dans l'organisme grâce aux injections répétées de doses faibles une dose totale de 4 à 5 gr. de néosalvarsan estimant ainsi atteindre finalement le même résultat que par les injections intra-veineuses hebdomadaires à doses progressivement fortes de la méthode classique.

Tout dernièrement Sicard dans des articles médi-

caux et dans une communication au Congrés de Neurologie de 1920 s'affirma le protagoniste des doses faibles répétées dans la syphilis nerveuse. Déjà en 1914 (Journal Médical Français) cet auteur avait insisté sur la grande tolérance des paralytiques généraux qui en 1 mois supportaient jusqu'à 10 gr. de néosalvarsan. Actuellement il préconise des injections intra-veineuses ou sous-cutanées journalières de 0,15 à 0,30 de néosalvarsan. Afin de saturer l'organisme la dose globale par quadrimestre sera de 9 à 10 gr. et devra atteindre 28 à 30 gr. par an chez les paralytiques généraux. « Pour un même taux global de novarsenic injecté dans une égale période de temps, dit Sicard, les injections quotidiennes ou pratiquées tous les 2 jours à petites doses assurent une sécurité, une inocuité et une activité thérapeutique que ne saurait revendiquer l'injection hebdomadaire. » De plus pour l'auteur cette méthode mettrait à l'abri des chocs anaphylactiques, tempérerait les accidents nitritoïdes et permettrait à la tolérance de se faire progressivement. Enfin grâce à une imprégnation plus considérable des centres nerveux il prétend obtenir des modifications cliniques et humorales les plus heureuses.

D. — Nécessité d'employer des doses massives fortes dans la paralysie générale. — La méthode des doses faibles soulève de puissantes objections. A la séance annuelle de la Société de Neurologie de 1920, Milian affirma au contraire la nécessité d'employer des doses fortes dans la syphilis nerveuse et particulièrement dans la paralysie générale. Se ralliant au idées

de Leredde, il conseille d'atteindre et même de dépasser la dose normale de 0,015 de néosalvarsan par kilog selon le poids du sujet et de n'espacer les injections que de quatre jours car au cinquième on ne retrouve plus d'arsenic dans les urines. Milian ne croit pas au caractère anti-anaphylactique des petites doses répétées et les accidents ne sont pas moins fréquents avec les doses faibles qu'avec les doses fortes. Leredde signale en effet des accidents graves même mortels avec 0,15 à 0,30 de néosalvarsan alors que ses observations montrent que les doses de 1,20 et même 1,50 sont parfaitement supportées par les paralytiques généraux à condition de les avoir amenées progressivement. En plus des accidents ordinaires Sicard ne fait qu'ajouter des accidents d'intoxication arsenicale caractérisée par l'aréflexie achilléenne, l'erythrodermie arsenicale, les ictères tardifs et l'azotemie transitoire. Loin d'amener une guérison, dit Milian, la méthode des petite doses stimule la maladie. Les neuro et les méningo récidives se produisent exclusivement chez les syphilitiques à doses faibles dit Leredde.

Avec des doses insuffisantes on n'arrive pas à imprégner suffisamment les tissus, les tréponèmes activés pullulent dans les gaines périnerveuses, dans tous les repaires méningées, dans les profondeurs même des tissus nerveux. Ainsi incapables de stériliser la syphilis au début, provoquant même par leur insuffisante action des accidents de tertiarisme anticipé par pullulation du virus dans des points du système nerveux qu'elles ne peuvent atteindre, les petites doses prétendent actuellement vaincre des accidents beaucoup

plus rebelles que leur insuffisante action a peut-être contribuer à former. Dans la syphilis primaire ou secondaire nous sommes souvent en présence d'accidents qui n'arrivent à rétrocéder que par l'emploi de doses supérieures aux doses couramment employées ; nul doute que dans des cas de syphilis nerveuses particuliérement rebelles et tenaces nous n'arriverons à vaincre les résistances que par l'emploi de doses fortes. Il faut imprégner le malade de telle façon que le systéme nerveux soit enfin touché dit Milian. Avec de petites doses faibles journalières de néosalvarsan le tréponème s'accoutume au médicament et prend des formes de résistance. Ce fait déjà reconnu était mis derniérement en lumière par les expériences de Charles Richet. Or la méthode des doses fortes et espacées permet aux tréponèmes de reprendre pendant les périodes de repos une forme banale, vulnérable, permettant une plus grande efficacité aux doses massives arrivant brusquement. Aussi nous croyons que dans une maladie aussi grave que la paralysie générale tous les efforts doivent être tentés pour arriver à un résultat et nous ne devrons pas reculer devant des doses supérieures à la moyenne afin de mieux atteindre et influencer la forme la plus rebelle des syphilis nerveuses.

Incidents et Accidents de la Médication Arsenicale. — Les nombreux accidents causés par le néosalvarsan ont été l'objet d'études sérieuses et détaillées de la part des auteurs qui se sont occupés du traitement arsenical en général à tous les stades de la syphilis. Aussi nous nous bornerons ici à énumérer briéve-

ment les accidents qui nous ont paru particulièrement inhérents au traitement de la paralysie générale.

Réactions banales. — Des réactions banales s'observent chez beaucoup de paralytiques généraux à la suite du traitement. Elles sont dues pour la plupart à la réaction d'Herxheimer. Chez presque tous les malades on observe de la céphalée souvent violente et prolongée pendant les premières injections.

On observe également des nausées, des vomissements de la diarrhée. On ne doit pas se laisser intimider par ces réactions banales qui disparaissent au cours du traitement.

Réaction thermique. — La réaction thermique survient fréquemment au début du traitement arsenical mais dans la paralysie générale, comme dans tous les cas de syphilis nerveuse nous la voyons apparaître au bout de 2 ou 3 injections. Pour Ravaut cette fièvre allant jusqu'à 39 ou 40° serait un signe d'intolérence nécessitant l'arrêt du traitement. Pour Leredde elle serait due à l'attaque par le médicament d'une lésion nerveuse qui n'avait pas encore été atteinte par le traitement. Leredde cite le cas d'un paralytique général qui avait supporté les premières doses de 0,30 à 0,60 sans température et qui avec une dese de 0,90 de néosalvarsan fit une réaction thermique de 40° qui dura plusieurs jours. Pour Leredde il ne faut pas attacher d'importance à cette réaction et continuer le traitement.

Réaction d'Herxheimer. — Déjà observée à la

suite d'un traitement mercuriel intensif par Jarish et Jadasson enfin par Herxheimer. On l'attribue à la réactivation des foyers d'infection, à la bactériolyse intensive par un médicament antisyphilitique puissant. Tandis que dans les syphilis secondaires cette réaction se poursuit surtout à la suite des premières injections, elle peut se produire chez les paralytiques généraux après plusieurs injections au moment où des doses fortes sont employées. Cette réactivation momentanée des vieilles lésions produisant une inflammation transitoire des tissus lésés se traduit par des symptômes méningétiques, des réveils neurotropiques. La bactériolise intensive s'accompagne d'une importante décharge toxique provoquant des paralysies momentanées, les effets de la réaction peuvent se traduire chez les paralytiques généraux par une éxagération de tous les symptômes physiques et psychiques. C'est cette aggravation apparente qui a surpris de nombreux auteurs. Mais il importe de garder le plus grand sang froid devant ces réactions d'Herxheimer provoquées puis guéries par la suite grâce à la continuation du traitement.

Certains auteurs croient à une certaine toxicité du salvarsan sur le systéme nerveux surtout s'il est lésé. « Si les lésions sont constituées, dit Gougerot, l'arsenic restera inefficace et aggravera les lésions en intoxiquant les fibres nerveuses en voie de dégénérescence, au contraire si l'élément syphilitique prédomine elles s'améliorent par le traitement ». Dans ces cas certains auteurs arrêtent le traitement. Gaucher et Finger citent des cas aggravés. Mais Leredde, Jeanselme, Vernes, Bloch, Hudelo conseillent de continuer le

traitement qui arrive à vaincre les neuro et les méningo récidives qui sont des accidents spécifiques et non d'origine toxique.

Les Rechutes. — Pour Tinel « les rechutes sont des neuro-récidives provoquées par la disparition de l'infection générale origine de l'immunité. Il semble bien en effet que les méninges se défendent très mal contre toutes les infections, elle ne produisent que très peu d'anticorps et l'on sait que pour obtenir une réaction de Wassermann il faut de 20 à 30 fois plus de liquide céphalo-rachidien que de sérum. La méninge n'a donc qu'une immunité d'emprunt celle que lui fournissent les anticorps du sérum lorsqu'ils passent dans la cavité méningée. Or ces anticorps n'existent dans le sérum des syphilitiques que dans la mesure où une infection persistante entretient les réactions d'immunité. Le traitement intensif qui est pratiqué chez ces malades a pour résultat de diminuer ou même de supprimer à la fois l'infection générale de l'organisme par le tréponème et l'immunité qui en résulte. Dans ces conditions l'infection locale n'est plus contrebalancée par le passage des anticorps sanguins dans la cavité méningée et le tréponème se développe sans trouver de résistance dans les méninges privées de l'immunité qu'elles empruntent au sérum sanguin. Tout se passe comme si on avait supprimé l'immunité naturelle par un traitement intensif. Tant que celle-ci est remplacée avec (avantage du reste) par l'immunité artificielle du mercure ou de l'arsenic le malade va très bien et l'infection est arrêtée dans sa marche,

mais comme la stérilisation des méninges est encore jusqu'ici particuliérement difficile, dès que l'on suspend cette immunité artificielle la seule qui existe désormais le tréponème pullule à nouveau dans les espaces méningés et y détermine ces faits si curieux de neurorécidive ». Ces faits expliquent la nécessité de ne pas interrompre le traitement pendant plus de trois semaines entre les séries.

Crise nitritoïde. — La crise nitritoïde apparaît après l'injection intraveineuse d'une dose quelconque d'arsenobenzol parfois immédiatement, parfois plusieurs heures après. Brusquement le malade est pris de nausées, de congestion de la face, de délire, parfois de coma, de crises epileptiformes, d'apoplexie séreuse pouvant aboutir à la mort. La nature de ces accidents est encore mal connue et attribuée selon les auteurs à l'idiosyncrasie, à l'anaphylaxie ou à un défaut dans la fabrication du produit lui-même qui s'altérerait dans certains cas pour des causes encore indéterminées.

Milian combat efficacement ces accidents par l'adrénaline administrée préventivement à la dose de 1 à 2 milligrammes de la solution à 1 pour 1000, ou si la crise survient il fait une injection sous cutanée de 2 à 5 milligrammes d'adrénaline.

Il semble que l'injection d'adrénaline doit être faite préventivement toutes les fois qu'on doit injecter une dose un peu forte de novarsenobenzol. En principe cette injection doit être faite à partir de 0,45. Cette précaution parait d'autant plus utile qu'il est parfois bien difficile d'être absolument sûr

de l'innocuité du produit. Quand on emploie des doses de novarsenobenzol provenant de séries différentes on peut observer des crises nitritoïdes avec certaines doses alors que d'autres ne les provoquent jamais. Il est donc indiqué d'agir très prudemment tant que nous n'aurons pas un procédé de contrôle biologique nous permettant d'affirmer que le produit injecté n'a pas une toxicité anormale. Certains faits observés récemment nous laissent croire en effet que bien souvent la toxicité du composé arsenical doit être plutôt incriminée que l'idiosyncrasie du malade injecté.

Intoxication arsenicale. — L'intoxication massive brutale, peut survenir après l'injection de doses trop fortes. Leredde dit n'en avoir jamais observé chez les paralytiques généraux qu'il traita pourtant à des doses élevées (1,30 ou 1,50 de néosalvarsan).

L'intoxication lente fut particulièrement observée par Sicard avec sa méthode des doses faibles répétées. Elle est caractérisée par des érythèmes tardifs, l'aréflexie achilléenne, l'ictère tardif et la petite azotémie transitoire.

Contrôle des Résultats. — Comment allons-nous contrôler l'évolution de la maladie et les effets du traitement. A ce sujet nous devons surtout nous fier aux moyens de laboratoire beaucoup plus qu'aux signes physiques qui sont souvent changeants et peuvent nous donner des indications inexactes sur l'évolution réelle de la maladie. Nous savons en effet que la

paralysie générale que nous laissons évoluer sans traitement ne s'aggrave pas d'une façon régulière. Gilbert Ballet distingua dans son évolution normale différentes sortes de rémissions.

1° *Des rémissions fausses* avec disparition des symptômes accessoires surajoutés (excitation ou dépression, délires) mais avec une persistante progression des signes démentiels et paralytiques.

2° *Des rémissions vraies incomplètes temporaires* avec atténuation momentanée plus ou moins marquée de l'ensemble des symptômes. Ces rémissions vraies se prolongent quelquefois plusieurs années, certaines jusqu'à 10 ans.

3° *Des rémissions vraies complètes temporaires* avec disparition de tous les symptômes mais apparition de *rechutes* caractérisées par des bouffées délirantes avec ictus, réapparition des troubles dysarthriques et des signes pupillaires.

4° *Des rémissions vraies complètes définitives*, ces guérisons sans rechutes furent observées par Ferrus, Trelat, Morel, Foville, Baillarger, Magneau, Serieux, Mairet.

En considérant ces rémissions spontanées survenues sans traitement nous devons examiner avec une grande circonspection les améliorations que nous attribuons au traitement lui-même. Certains médecins aliénistes ne voient là que de simples coïncidences nullement probantes. Pourtant nous constatons avec de nombreux auteurs que l'administration méthodique de l'arsenobenzol a été suivie d'améliorations manifestes des symptômes, de rémissions beaucoup plus

nombreuses et plus longues que dans les cas ou le traitement n'est pas employé. Certains auteurs l'ont même prouvé par des statistiques. Cotton sur 127 cas de paralytiques généraux évoluant d'eux-mêmes signale une valeur de 3,9 o/o de rémissions spontanées tandis que sur 31 cas traités par l'arsenobenzol il compte une valeur de 35 o o d'améliorations. Southar et Salomon (1917) sur 50 paralytiques généraux traités, comptent 34 rémissions, sur 300 non traités 5 rémissions complètes et 10 rémissions partielles.

Mais l'amélioration des symptômes physiques et mentaux ne doit pas nous suffire. Les réactions de laboratoire nous donneront une idée réelle sur l'évolution de la maladie. Or tous les auteurs qui ont traité des paralytiques généraux avec méthode signalent une amélioration lente mais certaine des évaluations qualitatives et quantitatives de toutes ces réactions.

Southard et Salomon signalent d'autre part des améliorations de laboratoire sans amélioration clinique. Aussi nous devrons apprécier l'existence d'une rémission vraie en considérant l'évolution favorable simultanée des symptômes cliniques et des réactions du laboratoire.

Pour diriger un traitement sérieux, constater la régression de l'infection syphilitique, les différentes recherches chimiques et biologiques dans le liquide céphalo-rachidien devront toujours nous servir de guide. *Les variations de la courbe de Lange* nous fournissent de précieux indices malheureusement encore trop peu employés. *La numération des éléments cellulaires dans le liquide céphalo-rachidien, la rachialbumi-*

nimétrie, le dosage des globulines, l'évaluation quantitative de la réaction de Wassermann dans le liquide rachidien sont les indices indispensables qui devront toujours nous guider dans le traitement de la paralysie générale.

APPRÉCIATION DES RÉSULTATS OBTENUS D'APRÈS NOS OBSERVATIONS

Notre première observation a été recueillie au Service de Dermatologie et de Syphiligraphie de M. le Professeur Spillmann. Elle nous montre une amélioration très notable d'une paralysie générale dès la fin de la première série de traitement par le néosalvarsan. Sous l'heureuse influence du médicament l'intelligence très amoindrie au début était redevenue presque normale, la malade répondait parfaitement à toutes les questions qui lui étaient posées, les signes physiques eux-mêmes étaient améliorés, l'inégalité pupillaire moins nette, le tremblement de la langue moins accentué. Grâce aux séries nouvelles qui furent administrées, l'état de rémission persista depuis le mois d'avril 1919 jusqu'en septembre 1920. La progression de l'infection semblait arrêtée on constatait une longue et persistante amélioration sans qu'il y ait guérison réelle. Le Wassermann restait positif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. L'état de la malade restant très satisfaisant on pouvait espérer un très long arrêt de la maladie, quand brusquement le 20 septembre elle eut un ictus avec crises épileptiformes qui aboutit à une issue fatale.

Cette observation nous montre l'influence manifeste du traitement arsenical qui provoqua une rémission vraie, incomplète, temporaire. Cette rémission

doit être attribuée au traitement puisqu'elle se manifesta aussitôt après l'administration de la première série de néosalvarsan. Les nouvelles séries permirent une prolongation de l'amélioration et de l'existence de la malade pendant 18 mois, mais on n'arriva pas à empêcher une issue fatale.

Les autres observations que nous publions ont été recueillies dans un centre de psychiatrie pendant la guerre par M. le Dr Aubry qui a bien voulu les mettre à notre disposition et que nous remercions pour son obligeance. Elles montrent l'effet heureux d'un début de traitement par le néosalvarsan. Des militaires arrivaient au centre hospitalier présentant un début de paralysie générale avec symptômes physiques et psychiques très nets. L'administration du traitement arsenical provoqua des rémissions spontanées avec atténuation de tous les symptômes du début.

Dans les 4 premières observations l'amélioration ainsi provoquée persista depuis 1918 jusqu'en 1920. Ces malades vivent encore actuellement et continuent a recevoir chez eux un traitement arsenical.

L'Observation V montre l'amélioration par le traitement d'un malade traité par M. le Dr Aubry. De nouvelles séries sont actuellement en cours pour continuer et prolonger cet état de rémission.

Les trois dernières observations recueillies également au centre de psychiatrie montrent une amélioration temporaire chez des malades qui pourtant succombèrent quelques temps après.

Sans doute la plupart de ces malades n'ont pas reçu un traitement suffisant, mais les nécessités de la

guerre obligeaient malheureusement les médecins a ne pas prolonger trop longtemps le séjour des malades dans les hôpitaux. Ces observations montrent néanmoins l'excellent effet d'un début de traitement arsenical qui provoqua des rémissions notoires avec reprises des facultés intellectuelles et atténuation des symptômes physiques et fonctionnels.

OBSERVATION I

(Recueillie au Service de Dermatologie et de Syphiligraphie du professeur Spillmann).

Femme C... Louise, 39 ans, repasseuse, célibataire.

Sauf quelques crises de coliques hépatiques disparues, la malade jouissait jusqu'alors d'une bonne santé. Ne se souvient pas d'avoir eu des accidents spécifiques, n'a jamais été traitée à ce sujet.

Le 12 avril 1919 elle vient consulter à l'hôpital Maringer, se plaignant d'insomnies depuis quelques mois, de maux de tête, de somnolence pendant la journée ; elle présente de la dysarthrie avec parole achoppante, exprime difficilement sa pensée en phrases inachevées, elle bredouille fréquemment, ne peut prononcer correctement les phrases longues qu'on lui fait répéter « je suis artilleur au 44e régiment... » Pourtant la malade ne semble pas trop se soucier de son état et semble plongée dans une sorte de rêverie heureuse et sourit béatement. La mémoire est fortement diminuée, les dates principalement ne lui reviennent pas à l'esprit.

La malade présente de l'inégalité pupillaire, de la mydriase à droite avec paresse du réflexe lumineux, du tremblement de la langue et des lèvres, du tremblement des mains étendues, de la diminution des réflexes rotuliens et achilléens.

La malade est admise au service.

Le 14 avril le Wassermann, pratiqué dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, est positif. On diagnostique un début de paralysie générale et l'on entreprend un traitement. On lui fait une série de piqûres intra-veineuses de néosal-

arsan de 0,15 à 0,60 par doses progressives administrées tous les 8 jours. Il lui est fait simultanément 34 piqûres intramusculaires de bi-iodure de mercure.

Le 15 juin 1919 ce premier traitement terminé on constate une amélioration manifeste principalement des signes fonctionnels, l'intelligence semble plus éveillée, la malade est moins distraite et suit plus attentivement la conversation. La parole est beaucoup plus facile, elle prononce correctement la phrase « je suis artilleur etc.. » Les signes physiques sont également améliorés, l'inégalité pupillaire est beaucoup moins nette, le tremblement de la langue moins accentué.

Le 5 août on entreprend une nouvelle série d'arsenobenzol semblable à la première.

En décembre 1919 la malade sort du service. La réaction de Wassermann est toujours positive dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Le 6 janvier 1920 la malade est de nouveau admise à l'hôpital Maringer pour gale. On entreprend un troisième traitement de 4 piqûres de néosalvarsan de 0,15 à 0,60 et 16 piqûres de bi-iodure. Elle retourne chez elle le 29 janvier 1920. On lui conseille de revenir au service pour subir de nouveaux traitements, afin que son état très amélioré se prolonge.

Le 7 juin 1920 la malade revient à l'hôpital pour suivre un traitement spécifique. A cette époque la mémoire est bonne, elle ne présente aucun trouble de la parole, l'intelligence est claire bien que diminuée. Elle sourit toujours d'un air éternellement heureux. Elle présente du tremblement de la langue, du tremblement des mains et des bras étendus, très peu d'inégalité pupillaire, un réflexe lumineux presque normal.

On entreprend un quatrième traitement de piqûres de néosalvarsan : 8 juin : 0,10 ; 11 juin : 0,10 ; 14 juin : 0,10; 18 juin : 0,15 ; 26 juin : 0,30 ; 2 juillet : 0,30 ; 21 juillet ; 0,30 ; 26 juillet : 0,45 ; 3 août : 0,75 ; 11 août : 0,75 ; 27 août : 0,75 ; 10 septembre : 0,90. On lui fait également 13 piqûres de bi-iodure.

L'état de rémission est toujours très marqué. La malade parle normalement mais lentement, sans pourtant présenter d'achoppement dans la parole, elle est gaie toujours contente de son sort, manifeste une inaptitude à un travail

prolongé. Quand on lui fait entreprendre une besogne longue elle se sauve quand on ne la surveille plus. Les symptômes physiques sont améliorés, moins d'inégalité pupillaire, moins de tremblement de la langue.

Le 15 novembre Wassermann positif faible dans le sang.

Le 20 novembre la malade fait brusquement un ictus, paralysie faciale gauche et le lendemain hémiplégie gauche complète. Relachement des sphincters.

Le 22 novembre la ponction lombaire donne un Wassermann positif. Lymphocytose 8. Albuminose 0,30. On lui administre 0,01 de cyanure de mercure.

Le 23 novembre la malade a des crises épileptiformes à début facial, rapidement généralisés à tout le corps, avec contracture à gauche pendant la crise suivie de coma. On lui fait 0,01 de cyanure de mercure.

Le 24 novembre 0.10 ne néosalvarsan.

Le 25 novembre 0,02 de cyanure. La malade sort du coma, répond aux questions, l'hémiplégie est redevenue flasque. Le pouls est à 120.

Le 26 novembre 0,02 de cyanure.

Le 27 novembre 0,15 de néosalvarsan.

Le 29 novembre 1920 la malade succombe.

Autopsie : Examen du cerveau : on remarque de la congestion et des suffusions sanguines sur les méninges gauches et sur tout l'hémisphère gauche et les lobes occipitaux.

A la coupe atrophie de la substance grise, piqueté congestif de la substance blanche, aucune lésion microscopique de l'écorce ni de noyaux. La protubérance et le cervelet sont normaux

STATISTIQUE DES CAS DE PARALYSIE GÉNÉRALE

PASSÉS DANS UN SERVICE MILITAIRE DE PSYCHIATRIE EN 1917-18

(Communiquée par M. le Dr Aubry médecin aux asiles de Maréville.)

Sur 28 paralytiques généraux, 16 étaient des malades à symptomatologie très avancée avec cachexie prononcée, ou des hommes dont les troubles mentaux ont nécessité le placement dans des asiles et ne furent pas traités.

Parmi 12 cas traités, 5 ont continué à évoluer très rapidement malgré les injections intra-veineuses hebdomadaires de néosalvarsan à dose progressive de 0,10, 0,20, 0,40, 0,60, 0,75, 0,90, 0,90 et sont décédés. 4 ont été améliorés de façon passagère, 3 sont actuellement encore en vie et ont bénéficié d'une amélioration importante.

OBSERVATION II

AMÉLIORATION PERSISTANTE

(Communiquée par le Docteur Aubry.)

J... menuisier, 35 ans. Syphilis contractée à 21 ans, non traitée. Sert au front dans l'infanterie depuis août 1914, soldat courageux, évacué en 1915 pour blessure des membres et en août 1918 pour contusions par obus suivies de troubles commotionnels et émotifs (surdi-mutité guérie en 15 jours). Rentré au front est évacué fin mai 1918.

Etat à l'entrée au service : amaigrissement et fatigue, teint terreux, tremulations musculaires des doigts, des lévres, de la langue et de la face, inégalité et déformation pupillaire avec retard du réflexe photo-moteur, parole lente, hésitante avec achoppements, abolition du réflexes rotuliens et achilléens, liquide rachidien hypertendu à réaction leucocytaire légère (5 éléments par champ) albuminose 0,20. Wasserman positif. Pas de délire, mais passivité, indifférence optimiste à son état, projets, mémoire des faits récents inexacte, modifications du caractère avec colères. Traitement commencé le 5 juin 1918. Néosalvarsan, 010, 0,20, 0,40 0,60, 0,90, 0,90, 0,90.

Sort le 7 septembre avec un excellent état général, persistance de Wassermann dans le liquide rachidien et de lenteur de la parole avec quelques hésitations : très grande amélioration de l'état mental, le malade qui est reformé s'occupe dans sa profession, chasse, voyage seul, fait des emplettes de façon raisonnable. Le déficit intellectuel persiste sous forme d'insouciance et d'une diminution générale de l'activité.

En août et septembre 1919 nouveau traitement, l'état du malade resté stationnaire. Dernières nouvelles réçues en

mars 1920 confirmant le maintien de l'amélioration (traitement reçu en février 1920).

OBSERVATION III

AMÉLIORATION PERSISTANTE

(Communiquée par le Docteur Aubry)

O... mineur, 41 ans. Syphilis contractée pendant une période d'instruction il y a 14 ans, mobilisé en août 1914, accomplit 15 mois de service au front, puis est évacué pour une affection pulmonaire et demeure au dépôt.

Entre au service en août 1918 présentant de l'irritabilité, des négligences, de l'amnésie de fixation, de l'inconscience de sa situation Liquide rachidien à Wassermann positif. Albuminose 0,30, dysarthrie surtout accusée aprés fatigue, mydriase et abolition des réflexes photomoteurs, tremblement fin de la face et des doigts, écriture tremblée avec omissions, exagération des réflexes rotuliens.

Après traitement (0,10, 0,20, 0,40, 0,60, 0,90, 0,90 de néosalvarsan) est renvoyé réformé dans sa famille en décembre 1918. L'état mental est très amélioré, le malade est beaucoup moins irritable et ses souvenirs se fixent bien. Il demeure cependant loquace et assez puéril, les troubles pupillaires et les troubles de la parole persistent mais atténués.

Dernières nouvelles reçues en janvier 1920. Le malade travaille comme manœuvre avec un salaire légérement inférieur, il vit chez une de ses sœurs qui le trouve peu différent de ce qu'il était avant la guerre sinon facilement pleurnicheur quand il éprouve des contrariétés et négligent dans sa tenue.

OBSERVATION IV (Docteur Aubry)

AMÉLIORATION PERSISTANTE

T... tailleur, 43 ans. Syphilis contractée 12 ans auparavant. Sar le front depuis août 1914 blessé légèrement à la face à la bataille de la Marne, retourné aux Armées au

début de 1915 est évacué pour affection intestinale ancienne, insomnie en décembre 1917. A l'entrés au service, turbulence, loquacité avec fuite des idées, agitation motrice euphorie, paresie faciale droite, tremblement fibrillaire des doigts, pupilles très inégales et immobiles, parole coupée d'accrocs, mots d'épreuve impossibles à prononcer, Wassermann positif dans le liquide céphalo-rachidien. En mars 1918 reçoit 3,20 de néosalvarsan en injections intraveineuses à doses progressives. Sort en mai. Faciès encore rigide, parole correcte, pupilles réagissant lentement mais inégales. Calme, affectueux avec sa famille, conscient d'avoir été malade et d'avoir trop parlé L'habileté professionnelle reste diminuée. Malade dans la même situation début 1920.

A L'ASILE DE MARÉVILLE (1920)

6 cas de paralysie générale traités. 5 sans ancuns résultats, malades atteints de P. G. à la période d'état avec symptômes très marqués et état général déjà altéré. Evolution rapide et décès. Une amélioration.

OBSERVATION V (Observation du Docteur Aubry)

AMÉLIORATION PERSISTANTE

Homme de 39 ans. Commerçant. Syphilis remontant à 10 ans. Depuis plusieurs mois manifeste une trés grande activité, entreprend des affaires importantes et diverses, fait des excès d'alcool contrastant avec ses habitudes antérieures.

Après quelques jours de céphalée et de bizarreries d'humeur, ictus épileptiforme le 23 mai 1920, suivi de délire violent et d'agitation avec projets continuels, satisfaction, idées de force.

Pupilles en mydriase, réflexes photomoteurs à peine ébauchés. Parole hésitante avec achoppements syllabiques et redoublements. Masque facial rigide, trémulation de la face et de la langue. Réflexes rotuliens exagérés. Liquide céphalo-rachidien clair, hypertendu, mononucléose abondante, réaction de Wassermann positive. Après quelques

jours le délire se calme, mais l'intelligence apparaît déficitaire.

Traitement commencé le 10 juin 1920, 0,05, 0,15, 0,30, 0,60, 0,90, 0,90 de néosalvarsan.

Le malade sort fin juillet. Etat général excellent, apparence florissante, les seuls signes physiques persistants sont les suivants : parole lente mais bien articulée, pupilles ovalaires dilatées et réflexes diminués et incomplets, diminution notable de la sensibilité périphérique et profonde, exagération des réflexes de défense au membre inférieur droit. Pas de délire, conscience complète, mais l'intelligence est visiblement amoindrie, le malade apparaît à sa famille moins actif et sans prévoyance, ne s'intéresse pas à ses affaires spontanément, il envisage sa situation avec un optimisme insouciant, il est entre les mains de ceux qui l'entourent un instrument trop docile toujours disposé approuver ce qui se dit et ce qui se fait.

Depuis ce moment le malade a été revu régulièrement, son amélioration a progressé. Au début d'octobre il était beaucoup plus actif, conversait gaiement, avait une tenue excellente, il s'occupe régulièrement de ses affaires mais dont il a beaucoup diminué l'importance, il peut aisément suivre sa comptabilité, mais commet des oublis fréquents dans la vie journalière

OBSERVATION VI (Docteur Aubry)

AMÉLIORATION TRANSITOIRE

S... Employé de commerce, 38 ans. Homme d'une grande intelligence, polyglotte, s'était fait par sa valeur personnelle une situation importante à l'étranger. Syphilis contractée vers l'âge de 25 ans et jamais soignée. Mobilisé en septembre 1914, parti aux Armées le 13 juillet 1915 sert dans l'infanterie jusqu'en mars 1917. Est évacué à ce moment parce que depuis un mois il maigrit et paraît déprimé. Il passe d'hôpital en hôpital avec le diagnostic « dépression et fatigue générale » puis il est dirigé à la fin de mai 1917 vers un centre de neurologie où il est l'objet de la note suivante : « Etat dépressif en relation avec des symptômes de paralysie générale, lymphocytose rachidienne avec Wassermann positif. Traitement spécifique (hectine et mercure) ayant produit une amélioration notable des troubles psy-

chiques mais avec une persistance des signes pupillaires et des troubles des réflexes ». Le malade sort le 7 décembre part en permission, rejoint le dépôt et sur sa demande repart au front comme interprète en mars 1918. Il fait d'abord un excellent service puis il est évacué pour « troubles mentaux » le 2 mai. Il entre au service le 14 mai.

On note alors « aspect cachectique, leucoplasie buccale, liquide rachidien sortant en jet, Wasserman positif, mononucléose (6 éléments par champ) pupilles nettement inégales déformées avec signe d'Argyl. Réflexes tendineux vifs. Trémulation fine de la face. Incontinence des sphincters. Parole empâtée et lente coupée d'arrêts. Tic de mâchonnement. Inertie physique et intellectuelle donnant au malade un aspect démentiel, immobilité, indifférence affective, réponse monosyllabique, aucun délire apparent ».

Traitement : 0,10, 0,20, 0,40, 0,60, 0,90, 0,90 de néosalvarsan, amélioration lente avec reprise d'une certaine activité au début du mois d'août. Au cours de ce mois on fait 4 nouvelles piqûres de 0,20, 0,40, 0,80, 0,90 de néosalvarsan. On note en septembre « amélioration notable ». Le malade est propre, s'intéresse à la vie de la salle, dirige des malades infirmes, lit le journal qu'il commente avec ses camarades. Cependant son affection reste diminuée, il n'écrit à sa famille que si on le lui demande, et d'autre part il se complait dans un bavardage puéril qui contraste avec l'importance de sa situation antérieure, les signes physiques ne sont pas modifiés mais l'état général est très bon ».

En octobre l'activité baisse rapidement, le malade redevient malpropre, se cachectise, puis présente des idées de satisfaction et de l'agitation et doit être évacué sur un asile d'aliénés ou il succombe en novembre 1918.

OBSERVATION VII (Docteur Aubry)

AMÉLIORATION TRANSITOIRE

G... 45 ans. Serrurier. Syphilis contractée au cours de 5 ans de service militaire dans un arsenal. Au début de juillet 1917 baisse de la valeur du travail, irrégularité dans le service puis ictus épileptiforme avec hémiplégie gauche passagère disparaissant spontanément au bout de quelques jours. Après un essai de reprise du travail évacuation pour

« troubles mentaux » le 21 juillet. A ce moment on note : « syndrome paralytique typique, faciès empâté, trémulations musculaires, incoordination motrice. Signe d'Argyl et inégalité pupillaire, dysarthrie, affaiblissement intellectuel, euphorie, insouciance satisfaite, hilarence. Wassermann positif dans le liquide céphalo-rachidien.

Traitement progressif au néosalvarsan (2,40) en août-septembre, sans changement appréciable tout d'abord, puis amélioration apparaissant au cours du mois d'octobre. Le malade sort en convalescence et travaille chez lui à de menus ouvrages de sa profession ; bien que son activité soit diminuée, il se conduit raisonnablement, persistance des troubles pupillaires et de lenteur de la parole.

En février 1918 céphalée et ictus suivi d'une recrudescence très accusée des symptômes et d'état démentiel, amaigrissement cachectique Décès au mois d'avril.

OBSERVATION VIII (Docteur Aubry)

AMÉLIORATION TRANSITOIRE

D... sous-officier. Militaire de profession. 46 ans. Syphilis contractée à l'âge de 23 ans. Sert à l'intérieur et aux colonies jusqu'en avril 1916 puis part au front. Présentant depuis 2 mois des troubles du caractère remarqués par ses camarades, quand il est évacué en février 1917 et envoyé dans un centre de psychiatrie. Il présente alors des symptômes paralytiques classiques et de la lymphocytose rachidienne avec Wassermann positif. Il reçoit en 3 mois un traitement intensif de néosalvarsan et sort au mois de mai très amélioré. Après convalescence il séjourne au dépôt, y fait du service, est renvoyé au front en septembre 1917.

Nouvelle évacuation en décembre 1917, gros déficit intellectuel, oublis continuels, se perd dans les couloirs, est incapable de dire où il se trouve et depuis quand, n'exprime aucune curiosité. Liquide rachidien à Wassermann positif, hyper-albuminose, lymphocytose, dysarthrie paralytique, Argyll, abolition des réflexes tendineux.

Traitement par le néosalvarsan (0,20, 0,40, 0,60, 0,80, 0,90, 0,90). Amélioration lente, au moment de la sortie au début de mars, s'intéresse à sa situation, se rend assez bien compte de son état, s'en inquiète et demande des conseils

sa mémoire est correcte, mais le malade ne peut faire aucun effort intellectuel persistant sans s'embrouiller et se tromper. Signes physiques trés accusés et persistants. Le malade a été perdu de vue.

OBSERVATION IX (Docteur Aubry)

AMÉLIORATION TRANSITOIRE

C... 47 ans, voyageur de commerce. Pas d'antécédents signalés avant l'incorporation. Nie toute contamination spécifique, marié, 2 enfants sains.

Etant au dépôt en 1915 chute de cheval avec plaies contuses multiples sans gravité apparente. Parti aux Armées en 1916 sert pendant 2 ans sans évacuation, donne satisfaction à ses chefs, puis au début de 1918 se désintéresse de son service, et enfin abandonne son poste. Après expertise médico légale est l'objet d'un non lieu, un rapport ayant conclu à la paralysie générale. Evacué fin mai avec la note « tremblement fin des doigts, trémulation des lèvres, mydriase, inégalité, déformation pupillaire avec immobilité à la lumière et à l'accomodation, débit inégal de la parole, achoppements, réflexes rotuliens vifs, troubles de l'écriture, ratures, tremblements, omissions. Perte des souvenirs récents, puérilité, baisse des sentements affectifs et de l'autocritique. Liquide céphalo-rachidien à Wasserman positif, lymphocytose abondante, hyperalbuminose.

En juin et en août reçut en injections intraveineuses 2,50 de néosalvarsan, l'état est stationnaire, le malade est sans délire mais très puéril et indifférent.

En septembre un nouveau traitement est commencé, le malade reçoit 0,10, 0,20, 0,30, 0,40 de néosalvarsan, depuis le début du mois C... était turbulent et les signes physiques sont plus accusés, les troubles mentaux augmentent, le traitement est cessé et l'affection fait de rapides progrès. C.. dut être placé dans un asile d'aliénés ou son état s'aggrava rapidement.

CONCLUSIONS

1°. — Dans l'état actuel de nos connaissances relatives à l'histologie pathologique de la paralysie générale, nous avons le droit de la considérer comme l'accident tardif le plus grave de l'infection syphilitique et par conséquent nous devons le traiter avec les moyens les plus énergiques dont nous disposons actuellement, a savoir : les arsenicaux et en particulier l'arsenobenzol et le novarsenobenzol.

En effet si le mercure est très utile comme agent thérapeutique d'entretien et si même, quand il est bien manié, il peut agir avec autant de succès que l'arsenobenzol contre les manifestations secondaires ou tertiaires de la syphilis son emploi pour atteindre et combattre les lésions nerveuses engendrées par la paralysie générale, exigerait des doses trop considérables qui finiraient par intoxiquer l'organisme tout entier. Il doit céder le pas, à notre avis, à l'arsenic que l'on peut employer à des doses plus élevées et qui loin de cachectiser le malade est susceptible d'influencer d'une manière heureuse son état général.

2°. — Les syphilis anciennes et diffuses comme le tabes et la paralysie générale offrent au traitement une résistance inouïe. Il ne nous apparaît pas

rationnel d'admettre pour cela une variété de tréponème neurotrope insensible au traitement. La difficulté d'action du traitement a pour cause la localisation du virus dans les tissus nerveux ou il trouve de nouveaux moyens de résistance, a savoir : la structure particulière du tissu nerveux et les nombreux composés chimiques, savoir: les lipoïdes et les graisses phosphorées qu'il utilise comme moyen de défense.

3° Le traitement arsenical de la paralysie générale doit être excessivement précoce, d'où la nécessité de la dépister très rapidement, soit par les signes cliniques, soit par les signes sérologiques, précurseurs de cette grave affection et tout particuliérement par l'étude complète du liquide céphalo-rachidien recueilli par la ponction lombaire pratiquée fréquemment chez les syphilitiques.

4°. — Le traitement ne doit pas être seulement précoce, il doit être intense et prolongé, intense afin de mieux pénétrer dans le tissu nerveux et prolongé pour éviter les neurorécidives si fréquentes dans cette affection. Nous n'hésitons pas à recommander des séries de 8 à 12 injections successives variant de 0,30 à 0,90.

5° Les périodes de repos seront très courtes de 3 semaines à 1 mois au maximum, des observations nombreuses et récentes ont démontré non seulement l'inefficacité mais encore le danger d'une thérapeutique a petites doses ou à longues interruptions après de grosses doses.

6°. — Nous croyons les injections intra-rachidiennes de néosalvarsan non seulement inutiles mais dangereuses et l'imperméabilité méningée, du reste

relative, ne nous apparaît pas comme un obstacle insurmontable qui contre indique la voie intra-veineuse. Cette dernière permet au contraire au médicament d'agir avec l'association des processus humoraux qu'il provoque dans l'organisme tout entier.

7°. — Malgré une thérapeutique énergique la paralysie générale reste actuellement encore la plus grave et la plus rebelle des complications de la syphilis. Plus la syphilis sera traitée énergiquement à son début et plus on aura de chances de ne pas voir se développer ultérieurement la paralysie générale. Il faut essayer d'obtenir, dans la mesure du possible, la stérilisation de la syphilis à sa phase initiale. Malgré tous les moyens thérapeutiques mis en œuvre il est encore, à l'heure actuelle, plus facile de prévenir que de guérir la paralysie générale.

Vu :
Nancy, le 7 Janvier 1921.
Le Président de la Thèse,
SPILLMANN

Vu :
Nancy, le 7 Janvier 1921
Le Doyen,
E. MEYER

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 7 Janvier 1921
Le Recteur de l'Académie,
CH. ADAM
Membre de l'Institut.

BIBLIOGRAPHIE

Audry. — Pourquoi traiter la paralysie générale. (Annales dermatologie et syphiligraphie. 1913)

James B. Ayer. — Salvarsanized serum in syph. diseases of central new. system (Boston medical and surgical journal 1914).

Gilbert Ballet. — Les maladies du système nerveux.

André Barbé. — Les troubles mentaux des syphilitiques (Presse médicale 1920).

Bériel. — Les données récentes sur la paralysie générale à la recherche d'une thérapeutique (Soc. méd. hop. 1913).

Levy Bing, Gerbay, Dagnan-Bouveret. — Injection intra-rachidienne de néo (Annales des malad. vénér. 1918).

Cazamian. — Inject. sous cutanée de liq. rachidien chez P. G. (Annales de médecine navale 1918).

G. W Mc. Casquey. — The autoserosalvarsan treatment (Journ. of American medical association 1914).

André Collin. — Quelle forme de syphilis aboutit à la P. G. (Gazette des hopitaux 1914)

Compte-rendu de la Société de Neurologie 1920.- (Pres. méd)

Compte-rendu du Congrès des sciences médicales de Londres, août 1913. — (Presse médicale 1913).

Congrès de Kœnigsberg. — (Presse médicale 1910).

Congrès de Neurologie et de Psychiatrie de Strasbourg 1920. — (Presse médicale 1920).

Henry Cotton et W. Stevenson. — Inject. intraventric dans P. G. (Journ. of nerv. and mental diseases 1918).

Cutting. — Inject. intraspinal of salvarsanized serum (Journal of American medical association 1914).

Crocq. — Le 606 dans les maladies nerveuses et mentales (Bruxelles 1911).

Demole. — Recher. des globulines. Dosage (Pres. méd. 1910).

Delépine et Sablé. — P. G. Trépanat. et inject. sérum salvarsanisé (Journal sciences médicales. Lille 1914)

Dujardin. — Deuxième contribut. à l'étude réact. méningée (Archives médicales belges. Oct. 1918).

Forster. — Tréponème dans liq. rach. (Berliner Gesellschaft für psychiatrie und neurologie 1913).

Fordyce. — La vérité sur les injections intrarachidiennes (Journal of American medical association 1917)

Fournier. — Les parasyphilis.

Gaucher. — Précocité des accidents nerveux graves avec salvarsan (Annales des maladies vénériennes 1916).

Gelma. — Le traitement de la paralysie générale.

Gougerot. — La syphilis en clientèle 1918.

Hammon et Norman Sharpe. — Rapport sur le traitement arsenical de P. G. (Americ. med. neurological association. — Journal of nerv. and mental diseases 1916).

Hudelo. — Trait. de la syphil. par le salv. (Paris méd. 1917).

Jeanselme, Vernes, Bloch. — React. hum. dans tabes et P. G. - Traitem. intrarach. (Bull. soc. hop. Paris 1913).

Gonzalo Lafora. — Traitement intrarachidien sérum salvarsanisé (Revue neurologique 1919).

Laignel Lavastine. — Le traitement de la paralysie générale. (Progrès médical 1920).

Lehmann. — Etude sur les inject. intrarachidiennes de néosalvarsan (Thèse Paris 1914).

Levaditti et Marie. — Etude sur le tréponème pâle de P. G (Annales de l'Institut Pasteur 1919).

Legendre. — Etude critique sur les résultats du traitement spécif. dans le tabes et la paral. génér. (Thèse 1914).

Leredde. — 1° Traitement du tabes. 2° Premiers essais du traitement de P. G. (Bull. de la Soc. Fraçaise de dermatologie 1913). 3° Domaine prophylaxie et traitement de la syphilis. 4° Le traitement de la syphilis.

Litaudon. — Diagnostic précoce de la paralysie générale et traitement (Thèse 1914).

Lochelongue. — Le liquide céphalo-rachidieu et ses anomalies. (Maloine édit. 1918).

Marcorelles et Tzanck. Dans quels cas faire intrarachienne (Bulletin soc. méd. hop. 1914).

Marcorelles. — La thérapeutique intrarachicienne dans la syphilis nerveuse (Annales de derm. 1916).

Marie et Levaditti. — 1° Recherches expériment. sur trép. neurot. (Académie des sciences). 2° Différence biologique du tréponème neurotrope. (Bull. soc. chimique médec. ment. 1914). 3° La P. G. causée par un tréponème distinct (Académie des sciences 1919).4° Pluralité des virus syphitiques (Presse médicale 1920).

Marinesco. — 1° Découverte du tréponème pâle dans le cerveau de P. G. (Bull. acad. méd. 1913). 2° Traitement intrarachidien (Acad. méd. 1914 - Revue neurol. 1919). 3° Injection de sérum salvarsanisé chez P. G. (Revue neurologique. - Académie de médecine 1914).

Massarotti. — Le traitement de la paralysie générale par 606 intraveineux. (Revue neurologique 1916).

Meyer. — Trait. de P.G. par 606 (Archiv. für psychiatrie 1912)

Mott et Bunker. — Traitement de P. G. par néosalvarsan (Deutsche zeitschrifft für nervenheilk 1916).

Myerson. — Résultats de la méthode Swifft-Ellis (Boston medical journal 1914).

Nichols. — Le tréponème de la P.G. (Revue neurol. 1914).

Nichols Hough. — Demonstration of spirochaeta in the cerebro spinal fluid (Jour. of Am. med. assoc. 1913).

Noguchi et Moore. — Découverte du tréponème pâle dans le cerveau de P. G. (Presse médicale 1913).

Ogilvie. — Traitement par intrarach. dans P. G. (The american journ. of syphilis 1917).

Page. — 1° Traitement par inject. intrarach. de mercure (Soc. de médecine de Paris 1913). - 2° La syphilis neurotrope (Revue de méd. et de chirur. 1919). - 3° La syphilis neurotrope existe-t-elle (Presse médicale 1920).

Pagnez. — 1° De la pluralité des germes syphilitiques

(Presse méd. 1920). - 2° Le traitement de la P. G. par la fièvre (Presse méd. 1920).

Pâris. — La paralysie générale (1905).

Pélissier. — L'emploi du 606 dans les affections du système nerveux (l'Encéphale 1911).

Pilez. Traitement moderne de la P. G. par la méthode von Wagner (Presse méd. 1914).

Ponselle. — La réaction de l'or colloïdal dans le liq. céphal. rachid. (Annales de dermat. 1920).

Queyrat. — Le traitement par le 606 (Bull. Soc. franç. derm. et syph. 1920).

Issa Raphaël. — Contribution à l'étude par le néo de syph. nerv. et P. G. (Thèse 1913).

Ravaut. — 1° Résultats de la méthode intrarach. (Bull. soc. hop. Paris 1913). - 2° Comment dépister la syphilis nerv. Traitement intrarach. (Annales de médecine 1914). 3° Quand doit-on faire la ponction lombaire chez syphilitiques (Presse méd. 1919). - 4° Résultats de la méthode intrarachidienne (Paris médical 1920).

Riggs. — Considérations sur le traitement de la syphilis nerveuse (Journ. of Am. med. assoc. 1918).

Reymond. — Le danger de la médication mercurielle intensive chez P. G. (Congrès de Lisbonne 1916).

Rodriguez. — Diagnostic précoce de P. G. par labo. (Congrès méd. de Montevideo 1916 - Rev. neurol. 1919).

Ronchez. — La réaction de Wassermann et le diagnotic de syph. nerveuse (Presse méd. 1920).

Sachs. — La vérité sur inject. intrarach. dans syph. nerv. (Journ. of nerv. and mental desease 1917).

Sanguinetti. — Les allures cliniques de la syphilis et la P. G. consécutive (Thèse Paris 1917).

Sicard. — 1° Le traitement de la P. G. (Journal médical français 1914). - 2° Unité du virus syphilitique (Presse médicale 1920). - 3° Réponse à Marie et Levaditti (Presse médicale 1920).

Sicard et Bloch. — 1° Inject. intrav. et liq. céphalo-rach. (Soc. de biologie 1910). - 2° Traitement de tabes et P. G. par l'arsenobenzol (Bull. soc. méd. hop. 1911).

Sicard et Leblanc. — Craniocentese et inject. sous arachnoïdiennes cérébrales (Soc. méd. hôp. Paris 1913).

Sicard et Haguenau. — Constance du B. W. dans le liq. céph. rach. (Soc. méd. hôp. Paris 1919).

Sicard et Reilly. — 1° Transformation évolutive de P. G. par applic. prolongée de néo (Soc. méd. hôp. Paris 1913) 2° Inject. sous arachnoïdiennes cérébrales (Soc. méd. hôp. Paris 1914). - 3° Arsenothérapie intensive chez P.G. (Soc. méd. hôp. 1918). - 4° Liq. céph. rach. (Pr. méd. 1918).

Sicard et Roger. — Syphilis nerveuse et liquide rachidien (Presse médicale 1918).

Southard et Salomon. — 1° Neurosyphilis (Boston 1917). 2° Réact. des sels d'or dans syph. nerv. (Journ. of nervous and mental desease 1917).

Paul Spillmann et M. Perrin. — Etudes sur la paralysie générale et le tabes (1910 - Poinat édit.).

Swifft et Ellis. — Les injections de sérum salvarsanisé (New-York medical journal 1912).

Townbridge. — Le 606 et la syphilis nerveuse (Journ. of the am. medical assoc. 1912).

Tzanck (Arnauld). — Traitement de la paralysie générale par trait. combiné intrav. et rachid. (Thèse Paris 1914).

Tzanck et Marcorelles. — Résultats des inject. intrarach. (Soc. franç. de derm. 1914).

Tzanck et Bernard. — Traitement syph. nerv. méthode intrav. et rach. (Paris médical 1918).

Weykund, Jakob et Kofka. — Klinische und expérimentille erfahrung von salvarsan injektionen in das zentralnervensystem (Munch. méd. wochenschrift).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	5
CHAPITRE I. — Historique	9
Nature essentiellement syphilitique de la paralysie générale	9
Le traitement mercuriel.	12
Le traitement par la fièvre	13
Les débuts du salvarsan dans la syphilis nerveuse.	15
Le néosalvarsan dans la syphilis nerveuse.	19
Le traitement local dans la paralysie générale	26
Les injections de sérum salvarsanisé . .	29
Les derniers essais du traitement local et général de la paralysie générale . . .	31
CHAPITRE II. — La difficulté du traitement de la paralysie générale est-elle due à une nature spéciale du tréponème . .	34
CHAPITRE III. — Nécessité d'un diagnostic et d'un traitement précoce alors que les lésions ne sont pas encore destructives. Utilité de la ponction lombaire pratiquée précocement chez les syphilitiques . .	41
CHAPITRE IV. — La question des injections intrarachidiennes et la paralysie générale	48

CHAPITRE V. — Le traitement de la paralysie générale par les injections intraveineuses de néosalvarsan 52

Nécessité d'un examen sérieux des organes du paralytique général avant d'entreprendre le traitement. 52

La question de doses

A. — La méthode des doses fortes . . . 54

B. — La méthode des doses moyennes. . 55

C. — La méthode des doses faibles. . . 56

D. — La nécessité d'employer des doses massives fortes dans la paralysie générale 58

Incidents et accidents de la médication arsenicale 60

Contrôle des résultats 65

Appréciation des résultats obtenus d'après nos observations 69

Observations 71

Conclusions 81

Bibliographie 84